

**HIRNVOLUMETRISCHE VERÄNDERUNGEN  
DES LOBUS TEMPORALIS UND DES  
GYRUS TEMPORALIS SUPERIOR BEI  
SCHIZOPHRENEN PATIENTEN  
IM KINDES- UND JUGENDALTER IM VERGLEICH  
ZU RISIKOPROBANDEN UND KONTROLLEN**

**Dissertation**

zur Erlangung des  
Akademischen Grades  
doctor medicinae  
(Dr. med.)

vorgelegt dem  
Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Elisabeth Gries  
geboren am 01.03.1980 in Bad Frankenhausen

**Gutachter:**

- 1. Prof. Dr. B. Blanz, Jena**
- 2. PD Dr. I. Maurer, Jena**
- 3. HD Dr. G. Schulte-Körne, Marburg**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.09.2006**

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
COS	Childhood-Onset Schizophrenia
cMRT	craniale (den Kopf betreffende) Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EOS	Early-Onset Schizophrenia
GM	Gray Matter / graue Substanz
GTS	Gyrus temporalis superior
GTSRE	Gyrus temporalis superior rechts
GTSLI	Gyrus temporalis superior links
ICD 10	International Classification of Diseases, Tenth Edition
-F2	Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen
-F3	affektive Störungen
-F4	neurotische Belastungs- und somatoforme Störungen
IQ	Intelligenzquotient
IR	Interraterreliabilität
li	links
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PRBGR	Probandengruppe
Q	mittlerer Quartilabstand
r	Korrelationskoeffizient
re	rechts
SANS	Scale for Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Scale for Assessment of Positive Symptoms
SPQ	Schizotypal Personality Questionnaire
SSW	Schwangerschaftswoche
SD	Standardabweichung
TE	Echozeit
TL	Temporallappen
TLRE	Temporallappen rechts

TLLI	Temporallappen links
TR	Repetitionenzeit
vs.	versus
WM	White Matter/ weiße Substanz

## INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis .....	1
Inhaltsverzeichnis.....	3
Zusammenfassung.....	6
Vorwort .....	9
<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Schizophrenie .....</b>	<b>11</b>
1.1.1 Symptomatik .....	11
1.1.2 Epidemiologie .....	12
1.1.3 Neuropathologie und Äthiogenese.....	13
1.1.3.1 Zeitpunkt der Entstehung .....	13
1.1.3.2 Genetische Aspekte.....	15
1.1.3.3 Vulnerabilitäts-Stress-Modell .....	17
1.1.4 Schizophrenie des Kinder- und Jugendalters .....	18
1.1.5 Strukturelle Veränderungen und bildgebende Diagnostik .....	20
1.1.5.1. Grundlagen.....	20
1.1.5.2 Neuroanatomische Veränderungen bei Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter .....	22
1.1.5.3 Hirnvolumetrie und Risikoforschung.....	23
<b>1.2 Der Temporallappen.....</b>	<b>24</b>
1.2.1 Anatomie und Funktion .....	24
1.2.1.1 Allgemeines .....	24
1.2.1.2 Halluzinationen .....	27
1.2.2 Temporallappen, Gyrus temporalis superior und Schizophrenie.....	28
1.2.2.1 Bedeutung .....	28
1.2.2.2 Hirnvolumetrische Veränderungen .....	29
1.2.2.3 Asymmetrien .....	32
<b>2. ZIELE DER ARBEIT.....</b>	<b>34</b>

<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	36
<b>3.1 Erfassung der Stammdaten</b>	36
3.1.1 Die Patientengruppe	36
3.1.2 Die Kontrollgruppe	37
3.1.3 Die Risikogruppe	37
<b>3.2 Psychopathologie</b>	37
<b>3.3 Technische Daten</b>	40
3.3.1 Messvorgang	40
3.3.2 Dokumentation und Auswertung	39
3.3.3 Reliabilität der Messergebnisse	41
<b>3.4 Volumetrie und neuroanatomische Grenzsetzung</b>	42
3.4.1 Lobus temporalis	42
3.4.2 Gyrus temporalis superior	43
3.4.3 Gesamthirnvolumen	44
<b>3.5 Statistische Analyse</b>	45
<b>4. ERGEBNISSE</b>	46
<b>4.1 Demographische und klinische Daten</b>	46
<b>4.2 Volumetrische Befunde</b>	47
4.2.1 Vergleich volumetrischer Befunde von schizophrenen Kindern und Jugendlichen, Risikoprobanden und Kontrollpersonen	47
4.2.1.1 Lobus temporalis	47
4.2.1.2 Gyrus temporalis superior	48
4.2.1.3 Seitenvergleich	51
4.2.2 Korrelation des erhobenen Volumens mit Geschlecht, Alter, Händigkeit und somatischen Variablen	53
4.2.3 Zusammenhang des Patientenvolumens mit Erkrankungsdauer und Psychopathologie	59
<b>4.3 Ausreißeranalyse</b>	60
<b>4.4 Interraterreliabilität</b>	60

<b>5.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>61</b>
<b>5.1</b>	<b>Volumetrische Befunde.....</b>	<b>61</b>
5.1.1	Patienten versus Kontrollen .....	61
5.1.2	Risikoprobanden versus Patienten und Kontrollen .....	66
<b>5.2</b>	<b>Effekte der Lateralität .....</b>	<b>69</b>
<b>5.3</b>	<b>Effekte des Geschlechts .....</b>	<b>71</b>
<b>5.4</b>	<b>Korrelationen zwischen Volumen und klinischen Variablen .....</b>	<b>73</b>
<b>5.5</b>	<b>Fehleranalyse .....</b>	<b>75</b>
<b>6.</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG .....</b>	<b>78</b>
	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	80
	Anhang .....	99

## ZUSAMMENFASSUNG

Im Zuge der Entwicklung nichtinvasiver Methoden zur Erfassung struktureller Deviationen und deren Einzug in die Schizophrenieforschung, konnten zahlreiche MRT-Studien bei schizophrenen Patienten eine Vielzahl struktureller Abweichungen identifizieren. Nachdem sich volumetrische Untersuchungen zunächst vorwiegend auf schizophrene Erwachsene beschränkten, rückt mit der Entwicklung der modernen Bildgebung seit Mitte der 90-er Jahre auch die Schizophrenie des Kindes- und Jugendalters stärker in den Blickpunkt des Interesses. Mit ihr lässt sich die Schizophrenie aus der entwicklungsgeschichtlichen Perspektive betrachten. Zudem verlangt die ungünstige Prognose einer Manifestation im Kindes- und Jugendalter einen verstärkten Handlungsbedarf. Die Identifikation von Risikofaktoren und –markern ist in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung.

Die vorliegende Studie beschäftigte sich daher mit der Frage, ob zerebrale strukturelle Alterationen im Kindes- und Jugendalter anzutreffen sind, inwiefern die Ergebnisse mit der Studienlage erwachsener Schizophrener übereinstimmen und inwieweit diese Veränderungen auch bei Verwandten schizophrener Patienten zu finden sind. Zudem wurden Beziehungen zwischen Volumina und klinischen sowie demographischen Variablen betrachtet. Als strukturelles Korrelat dienten der Temporallappen (TL) und der Gyrus temporalis superior (GTS). Begründen doch deren Funktionen und Fehlfunktionen mit Halluzinationen, inhaltliche Denkstörungen und Wortfindungsstörungen das pathophysiologische Fundament der schizophrenen Hauptsymptomatik.

Dazu wurden 12 als schizophren klassifizierte Patienten (Durchschnittsalter  $17,8 \pm 2,1$  Jahre), 25 Risikoprobanden (Durchschnittsalter  $16,4 \pm 2,0$  Jahre) sowie 26 Kontrollpersonen (Durchschnittsalter  $16,7 \pm 1,9$  Jahre) rekrutiert und mittels cMRT untersucht. Die sich anschließende Volumetrie und Auswertung erfolgte verblindet für Identität und Diagnose.

Im Ergebnis konnten Hinweise auf einen genetischen Beitrag an der Pathogenese der Schizophrenie erbracht werden, indem Verwandte schizophrener Patienten ähnliche Volumenveränderungen aufwiesen wie die Erkrankten selbst. In diesem Zusammenhang kann der GTS rechts als endophänotypischer



Risikomarker für eine mögliche Risikoabschätzung zur Entwicklung einer Schizophrenie vorgeschlagen werden.

Die dargestellten Volumenalterationen bei den untersuchten schizophrenen Kindern und Jugendlichen widersprachen dem Bild von temporalen Volumenabweichungen im Sinne einer Reduktion, wie dies bei erwachsenen Schizophrenen gezeigt werden konnte. Die in dieser Untersuchung demonstrierte Volumenvergrößerung des TL und tendenziell des GTS wird deshalb, unterstützt durch Befunde anderer Studien zu Childhood-onset schizophrenia (COS), als typische Volumenalteration für die Schizophrenie des Kindes- und Jugendalters im Sinne eines vorübergehenden Ausschlusses temporaler Strukturen von Reduktionsprozessen vorgeschlagen. Die Volumenvergrößerung liegt dabei möglicherweise in der zeitlich-regionalen Abhängigkeit von Reduktionsprozessen bei Schizophrenie und einer veränderten neuronalen Organisation während der Hirnentwicklung begründet. Dies würde die These von Schizophrenie als neuronale Entwicklungsstörung unterstützen. Ein Einfluss degenerativer Prozesse kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Die getrennt geschlechtliche volumetrische Untersuchung erbrachte den Hinweis auf eine Geschlechts-Diagnose-Interaktion (signifikante Befunde im TL links für die Männer) und deutet damit auf einen Einfluss des Geschlechts an den die Schizophrenie beeinflussenden pathophysiologischen Prozessen.

Bei der Betrachtung der Asymmetrieverhältnisse konnte die am häufigsten replizierte rechts-größer-links-Asymmetrie für alle Gruppen nachgewiesen werden. Von einer Lateralitäts-Diagnose-Interaktion kann jedoch nicht ausgegangen werden, so dass eine bilaterale Genese von Produktion und Verarbeitung von Sprache und deren pathophysiologischer Abweichungen postuliert wird. In diesem Zusammenhang ist auch die positive Korrelation von rechtem TL und der SAPS in dieser Studie zu betrachten.

Zusammenfassend spiegeln die Ergebnisse der vorliegenden Studie einen Teil der ätiologischen Komplexität der Schizophrenie wieder - volumetrische Alterationen konnten verifiziert, Lösungsansätze zum ätiologischen Hintergrund der Schizophrenie diskutiert und der TL als morphologisches Korrelat der klinischen Symptomatik herausgestellt werden. Jedoch bleibt zu betonen, dass man bei Schizophrenie von einer polygen vererbten Erkrankung mit vielen Subtypen und einer ausgeprägten Heterogenität struktureller und klinischer

Parameter ausgehen muss. Eine allgemeingültige Aussage gestaltet sich deshalb schwierig. Die kleine Stichprobe sowie methodische Unterschiede in den zum Vergleich herangezogenen Studien schränken die Aussagekraft zusätzlich ein.

In einem nächsten Schritt wird es wichtig sein, in mehr Studien größere homogene Patientengruppen mit einheitlichen methodischen Verfahren zu untersuchen und vor allem strukturelle Veränderungen im Verlauf der COS zu beurteilen. Zusätzlich ist es von Bedeutung, die Spezifität der volumetrischen Befunde durch die Untersuchung anderer psychiatrischer Patienten zu bewerten. Zudem bleibt die Rolle des TL und seiner Strukturen an der prämorbidem Vulnerabilität der Schizophrenie weiter zu ergründen.

## VORWORT

Stellt man im Allgemeinen die Frage nach Schizophrenie und deren Manifestation, wird man häufig zur Antwort bekommen, dass es sich um eine Erkrankung der späten Adoleszenz beziehungsweise des frühen Erwachsenenalters handelt. Dass Schizophrenie schon im Kindes- und frühen Jugendalter auftreten kann, ist den wenigsten bekannt. Tatsächlich sind 2 bis 3 % aller schizophrenen Patienten Kinder und Jugendliche. Ab dem 12. Lebensjahr begegnet man der schizophrenen Psychose mit steigender Häufigkeit. Die Erkrankung weist Kontinuität mit der adulten Form auf, ist jedoch durch einen schweren Verlauf, Neigung zur Chronifizierung und eine verminderte Therapiewirksamkeit gekennzeichnet. Trotz der heutigen Behandlungsbedingungen stellt sie ein schweres Schicksal für den Patienten und seine Angehörigen dar. Die Identifikation von Risikofaktoren ist daher von besonderem Interesse.

Hirnmorphologische Veränderungen, wie sie vermehrt bei schizophrenen Patienten beobachtet werden können, bieten hierfür einen möglichen Ansatzpunkt. Da ähnliche Deviationen auch bei nicht beeinträchtigten Verwandten Schizophrener gefunden wurden, besteht die Aussicht, neuroanatomische Veränderungen als genetischen Risikofaktor zu etablieren. Vor allem für die Seitenventrikel liegen hierfür recht einheitliche Ergebnisse vor.

In der vorliegenden Studie soll der Temporallappen und der Gyrus temporalis superior im Speziellen im Blickpunkt des Interesses stehen, da deren Funktionen und Fehlfunktionen in Form von Halluzinationen, Wortfindungsstörungen und inhaltlichen Denkstörungen, die Hauptsymptomatik der schizophrenen Erkrankung begründen.

Da die meisten volumetrischen Betrachtungen für erwachsene Schizophrene gelten, wird in dieser Studie das neuroanatomische Verhalten schizophrener Kinder und Jugendlicher und ihrer Verwandten dargestellt. Denn hierbei handelt es sich nicht nur um eine besonders betroffene Subpopulation des schizophrenen Formenkreises, für deren Prognose es besonders wichtig ist, Risikofaktoren zu identifizieren. Die Erforschung pathophysiologischer Abweichungen bei jungen Patienten kann auch wichtige Hinweise für die

Ätiologieforschung in der Schizophrenie bieten und so ein besseres Verständnis für diese Erkrankung erschließen.

Im Folgenden sollen einleitend theoretische Grundlagen zur Schizophrenie, mit besonderer Betrachtung des Kindes- und Jugendalters sowie der Hirnmorphologie und -volumetrie gelegt werden.

# **1. EINLEITUNG**

Die im triadischen System der Psychiatrie zu den endogenen Psychosen zählende schizophrene Störung ist eine der häufigsten Psychoseformen. Mindestens 1 % der Bevölkerung weltweit erkrankt im Verlauf ihres Lebens. Trotz vorhandener Therapiemöglichkeiten stellt die schizophrene Psychose durch den häufig chronischen Verlauf, soziale Behinderung und Stigmatisierung durch die Gesellschaft immer noch eine starke Belastung für den Patienten und sein Umfeld dar. 10 bis 15 % der Erkrankten begehen Suizid.

Die durch die Wissenschaft gestützte These einer verminderten Symptomenschwere bei frühzeitiger Therapie lässt der Etablierung von Risikofaktoren ein wachsendes Interesse zu Teil werden. Die Hirnmorphologie bietet hierfür einen möglichen Ansatzpunkt.

## **1.1 Schizophrenie**

### **1.1.1 Symptomatik**

Das Symptombild der Schizophrenie ist durch eine ausgeprägte Heterogenität gekennzeichnet. Es handelt sich um „eine schwere Form der Psychopathologie, bei der die Persönlichkeit sich aufzulösen scheint. Die Wahrnehmung ist verzerrt, die Emotionen sind abgestumpft, die Gedanken bizarr, die Sprache fremdartig“ (Zimbardo 1995). Die Krankheit verläuft entweder schubweise oder als chronische Form voranschreitend.

Bleuler (1984) kennzeichnete die schizophrene Psychose „in den meisten Fällen als die besondere Entwicklung, den besonderen Lebensweg eines Menschen unter besonders schwerwiegenden inneren und äußeren disharmonischen Bedingungen, welche Entwicklung einen Schwellenwert überschritten hat, nach welchem die Konfrontation der persönlichen inneren Welt mit der Realität und der Notwendigkeit zur Vereinheitlichung zu schwierig und zu schmerzhaft geworden ist und aufgegeben worden ist“ (Keupp 2005).

So zeigen Schizophrene ein absonderlich unverständliches Verhalten mit Affekt-, Antriebs- und Ich-Störungen sowie Störungen des formalen Denkens

komplettiert durch Wahnphänomene und Halluzinationen. Jedoch müssen für die Diagnose „Schizophrenie“ laut ICD 10 (10. Revision der International Classification of Diseases) nicht alle Kriterien erfüllt sein. Die nosologische Einteilung erfolgt nach den sechs klinischen Haupttypen, obwohl die einzelnen Kategorien nicht klar abgrenzbar sind: Hebephrenie, katatone, paranoide und undifferenzierte Schizophrenie, Residualschizophrenie sowie die Schizophrenia simplex. Eine besondere Subpopulation des schizophrenen Formenkreises stellt die Schizophrenie des Kindes- und Jugendalters dar, die im Verlauf der Arbeit noch genauer betrachtet werden soll.

### **1.1.2 Epidemiologie**

Mit einem mittleren Lebenszeitrisko von etwa 1 % zählt die Schizophrenie zu den häufigsten Psychoseformen (Shenton et al. 2001). Sie tritt in allen bisher untersuchten ethnischen Gruppen mit ähnlicher Wahrscheinlichkeit auf. Zeitereignisse wie Krieg, Hunger oder Arbeitslosigkeit scheinen auf ihre Manifestation keinen Einfluss zu nehmen.

Die Prävalenz wird mit etwa 0,5-1 % (Möller et al. 2002) angegeben, die Inzidenz liegt bei 0,15-0,5 Neuerkrankungen je 1000 Einwohner (Häfner 1988), wobei die Manifestation vor allem zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr erfolgt.

Mehr als die Hälfte aller Schizophrenien beginnen vor dem 30. Lebensjahr. Obschon für Männer und Frauen ein gleichermaßen hohes Risiko besteht an Schizophrenie zu erkranken (Möller et al. 2002), lassen sich Unterschiede feststellen. So manifestiert sich die Erkrankung beim männlichen Geschlecht im Durchschnitt 5 Jahre früher als bei Frauen, bei denen wiederum ein zweiter Häufigkeitsgipfel in der Menopause auffällt (Häfner et al. 1998). Des Weiteren erscheint der Krankheitsverlauf männlicher Patienten prognostisch ungünstiger (Loyd 1985).

### **1.1.3 Neuropathologie und Äthiogenese**

#### **1.1.3.1 Zeitpunkt der Entstehung**

Nach Betrachtung der klinischen Symptomatik und der Erläuterung einiger epidemiologischer Aspekte stellt sich nun die Frage nach dem Ursprung und äthiologischen Hintergrund der Schizophrenie.

Bis heute lässt sich über den Zeitpunkt der Entstehung struktureller und funktioneller Anomalitäten in der Schizophrenie nichts Genaues sagen. Dennoch existieren zwei hauptsächlich vertretene Erklärungsversuche: die sogenannte „neurodevelopmental“-Hypothese, welche davon ausgeht, dass sich äthiologische und pathologische Faktoren vor dem eigentlichen Ausbruch der Erkrankung, möglicherweise in der Gravidität, manifestieren und so die normale Hirnentwicklung im Sinne einer neurogenen Entwicklungsstörung unterbrechen (Weinberger et al. 1987, Bloom et al. 1993) und die Annahme eines neurodegenerativen Mechanismus.

Seit Beginn der 90er Jahre erlangte die „neurodevelopmental“-Hypothese immer größeren Zuspruch und stellt heute das am meisten befürwortete pathogenetische Prinzip der Schizophrenie dar. Als stärkste Argumente werden die Präsenz von der Erkrankung vorausgehenden prämorbidem Indikatoren und Dysfunktionen (Murray et al. 1992, Jacobsen et al. 1998, Nicolson et al. 1999, Niemi et al. 2003) sowie die Existenz struktureller und funktioneller Abweichungen bei Untersuchungen schizophrener Patienten in ihrer ersten Krankheitsepisode (Andreasen et al. 1997, Di Lisi et al. 1994, Lieberman et al. 1992) eingesetzt. Des Weiteren kann die für neurodegenerative Prozesse typische Gliose an schizophrenen Gehirnen nicht nachgewiesen werden (Levitt et al. 1999, Andreasen et al. 1999).

Das am stärksten etablierte Modell dieser Theorie, die frühe Störungshypothese, setzt eine fixe Läsion im 2. Trimenon der Fetalentwicklung voraus (Roberts et al. 1991,97, Bloom et al. 1993). Gegen einen früheren Zeitpunkt, der in den Zeitraum der Neurogenese fallen würde, spricht die Abwesenheit offensichtlicher morphologischer Strukturanomalien. Einen späteren Störungszeitpunkt schließt die nicht nachweisbare Gliose aus (Harrison 1999). Ferner erlauben Heterotopien in bestimmten Zellverbänden des Hippocampus eine

Eingrenzung des Schädigungszeitraums auf den 5. bis 7. Schwangerschaftsmonat. Während dieser Zeit erfolgt die Migration sogenannter prä-alpha-Zellen (Braak 1980) aus tieferen in höhere kortikale Schichten. Da im Zuge der Schizophrenieforschung jedoch eine Persistenz dieser Zellen in tieferen Schichten des Hippocampus nachgewiesen werden konnte, lässt die Migrationsstörung auf die erwähnte zeitliche Begrenzung der Schädigung schließen (Jacob und Beckmann. 1986, Arnold et al. 1991), ebenso wie die Tatsache, dass die Vulnerabilität fetaler Nervenzellen gegenüber schädigenden Wirkstoffen in jener Phase ihre stärkste Ausprägung erfährt.

Andere Versionen der „neurodevelopmental“-Hypothese postulieren zusätzliche oder alternative Veränderungen, die neurobiologische Reifungsprozesse wie synaptisches Pruning, programmierter Zelltod, neuronale und gliale Proliferation und Migration (Feinberg 1982) betreffen oder gehen von einer Koexistenz degenerativer und reifebedingter Prozesse in der Pathophysiologie der Schizophrenie aus (Harrison 1999, Liebermann et al. 2001).

An dieser Stelle soll im Speziellen auf das synaptische Pruning eingegangen werden. Es ist bekannt, dass das menschliche Gehirn in der Adoleszenz einem massiven Abbau kortikal-kortikaler Synapsen unterworfen ist (Pfefferbaum et al. 1994). Dieser Prozess ist als synaptische Eliminierung (oder Pruning) in die Literatur eingegangen und diente Feinberg (1982) als Grundlage seiner späten Störungshypothese. Er nahm an, dass dieser Vorgang bei schizophrenen Patienten ihren physiologischen Rahmen überschreitet. Diese These wurde in den vergangenen Jahren immer wieder bestätigt (McGlashan und Johannessen 1996).

Im Rahmen dieses Modells, welches die Hirnveränderungen in der Pubertät als Trigger für den Psychosebeginn beschreibt, wird die sogenannte Childhood-Onset Schizophrenia (COS) mit physikalischen oder endokrinen Veränderungen im Sinne einer verfrühten Pubertät in Verbindung gebracht beziehungsweise mit einer Beschleunigung der normalen Abbauvorgänge assoziiert (Jacobsen et al. 1998). Keshavan und Hogarty 1999 schlagen eine verspätete Hirnreifung sowie peripubertäre neuroendokrine Veränderungen als mögliche maßgebliche biologische Faktoren für die Manifestation der Schizophrenie vor.



Ein weiteres Augenmerk richtet sich im Rahmen der Ätiologieforschung auf saisonale Faktoren. So sollen Neugeborene der Winter- und Frühjahrsmonate im Gegensatz zu der übrigen Bevölkerung eine 10 % höhere Prävalenz zur Entwicklung einer Schizophrenie aufweisen - ein Phänomen, welches mit maternalen Virusinfektionen während des 2. Schwangerschaftstrimenons in Verbindung gebracht wird. Obwohl nicht wenige Longitudinalstudien (Barr et al. 1990, O'Reilly 1994, Pearce 2001) die sogenannte Virushypothese mit ihren Befunden untermauern, bleibt ihre wissenschaftliche Bedeutung bis heute umstritten.

Die Korrelation zwischen dem Auftreten perinataler Komplikationen, wobei vordergründlich auf die fetale Hypoxie verwiesen werden muss, und einem erhöhten Risiko an Schizophrenie zu erkranken, stellt ein anderes Konzept schizophrener Ursachenforschung dar (Niemi et al. 2003, Bersani et al. 2003, Rosso et al. 2000). Diese These kann derzeit nicht eindeutig belegt werden (Cannon et al. 2002), genauso wie Spekulationen über den Zusammenhang von Hungerepisoden während der Schwangerschaft, vermindertem Geburtsgewicht und Kopfumfang sowie einem zu kurzen Stillzeitraum und schizophrenen Störungen (Klemm et al. 2001).

### **1.1.3.2 Genetische Aspekte**

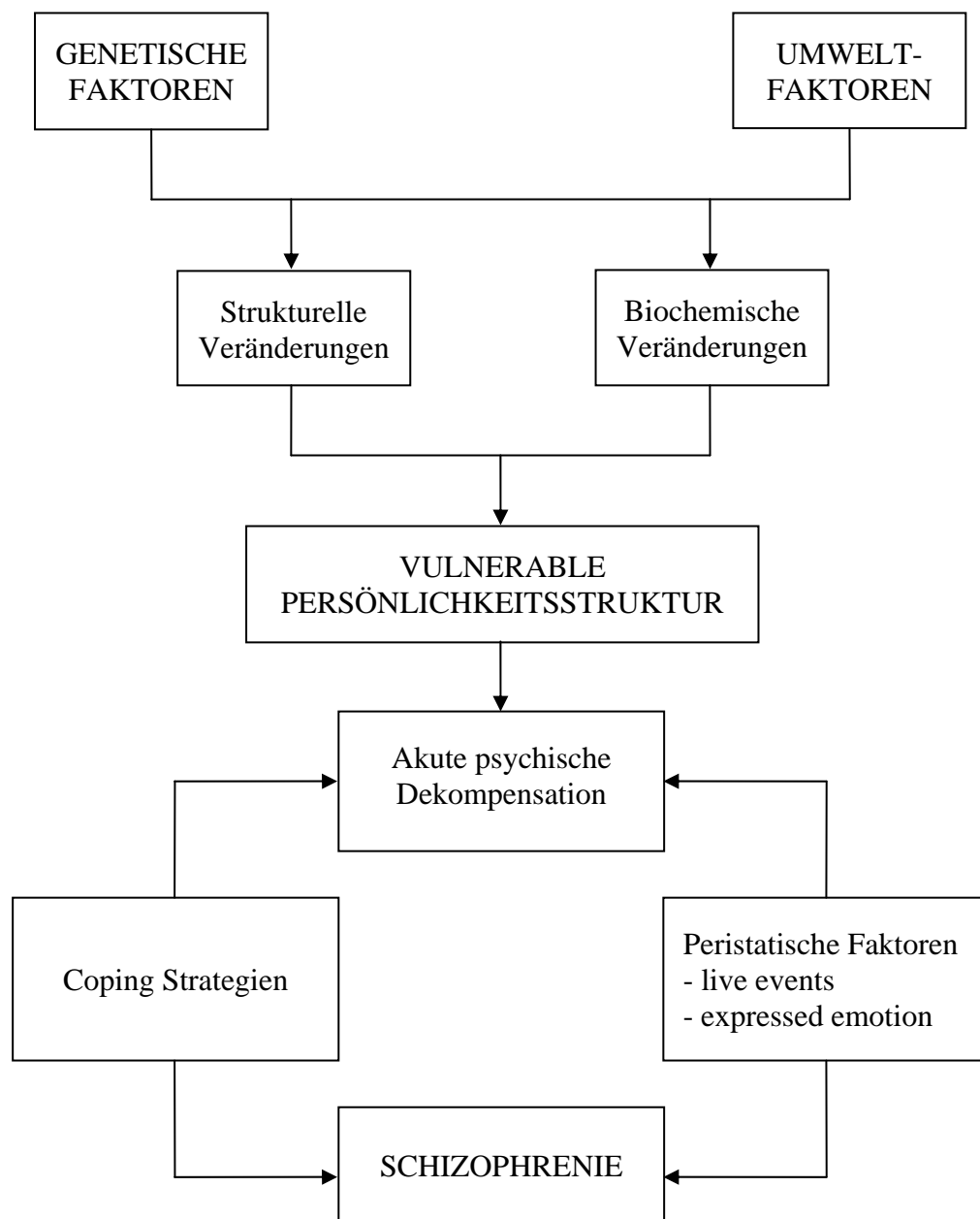
Wie bei den meisten schwerwiegenden Erkrankungen, stellt man sich auch im Rahmen der Schizophrenieforschung die Frage nach einer Beteiligung genetischer Faktoren in der Pathogenese der Schizophrenie. Zahlreiche Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien konnten diese Frage bejahen und zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit an einer schizophrenen Störung zu erkranken mit dem Grad der Blutsverwandtschaft zunimmt. So erkrankten Verwandte ersten Grades (Geschwister, Kinder) mit einer Wahrscheinlichkeit von 6-17 %, wobei Kinder zweier schizophrener Eltern zu 40-70 % betroffen sind, Verwandte zweiten Grades, welche im besonderen Enkel, Onkel und Tanten einschließen, mit 2-6 % und auch Verwandte 3. Grades sind mit einer Erkrankungswahrscheinlichkeit von 2 % einem höheren Risiko ausgesetzt als die Restbevölkerung (Kendler und Diehl 1993). Diese Zahlen verdeutlichen schon einen Vererbungsmechanismus abseits

der Mendelschen Gesetze. Auch eine Konkordanzrate von 41-86 % bei monozygoten Zwillingen (Konkordanzrate bei genetisch identischen Individuen in der Regel 100 %) spricht für eine polygene Determination der schizophrenen Störung und lässt Hinweise auf den Einfluss externer Faktoren in der Ätiopathogenese zu (Bassett et al. 2001).

Obwohl bisher keine spezifischen Gene identifiziert wurden, gibt es überzeugende Hinweise auf eine ursächliche Beteiligung von Genloci auf den Chromosomen 1 und 13 sowie 1q21-q22. Der Nachweis einzelner Gene erweist sich als schwierig, da eine assoziierte DNA-Lokalisation oft mehrere Banden umfassen kann, die wiederum Hunderte Gene einschließen (Bassett et al. 2001).

Neben diesen Ansätzen ist man des Weiteren auf der Suche nach im Rahmen der schizophrenen Störungen exprimierten Allelvarianten. Auch die Bedeutung des weiblichen Genotyps wird in Überlegungen einbezogen, da Forschungsergebnisse zeigen, dass Familienmitglieder weiblicher Patienten gegenüber denen männlicher Schizophrener signifikant häufiger erkranken und die Konkordanzrate weiblicher monozygoter Zwillinge höherer Werte annimmt, als die der männlichen (Murray et al. 1992).

### 1.1.3.3 Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell



**Abbildung 1.1:** Vulnerabilitäts-Stress-Modell (modifiziert nach Möller, Laux, Kamfhammer. 2002)

Wenn auch bekannt ist, dass gewisse motorische und kognitive Störungen der Manifestation der Schizophrenie um ein bis drei Jahrzehnte vorausgehen können, so kann über Trigger, die zum eigentlichen Auftreten schizophrenietyperischer Symptome führen, lediglich spekuliert werden. Neurobiologische Reifeprozesse sollen daran ebenso beteiligt sein wie der Einfluss von Umweltfaktoren (psychischer Stress, Substanzabusus, Traumata) (Liebermann et al. 2001).

Sowohl genetische als auch peristatische Faktoren einbeziehend, hat sich das von Zubin und Spring (1972,77) entwickelte Vulnerabilitäts-Stress-Modell, als geeignetes Konzept erwiesen, die Äthiologie der Schizophrenie zusammenfassend zu erschließen. Spätere Veröffentlichungen (Lukoff et al. 1984, Nuechterlein und Dawson 1984) konnten dieses Konzept bestätigen. Bis heute hat es an Aktualität nicht verloren.

Das Modell geht davon aus, dass genetisch angeborene oder erworbene (Infektionen, Traumata, perinatale Insulte) Komponenten strukturelle und biochemische Hirnveränderungen induzieren, die schon lange Zeit vor dem Krankheitsausbruch bestehen können. Auf der Grundlage der Entwicklung einer gewissen Vulnerabilität gegenüber der Ausbildung einer schizophrenen Störung kann der Einfluss sogenannter peristatischer Faktoren („life events“, „expressed emotion“) nach Überschreitung eines niedrig angelegten Toleranzpotentials und dem Versagen jeglicher Kompensationsmechanismen zur Manifestation der Erkrankung führen.

#### **1.1.4 Schizophrenie des Kindes- und Jugendalters**

Die in der Literatur als Childhood-Onset Schizophrenia bekannte Schizophrenie des Kindes- und Jugendalters stellt eine sehr seltene, aber auch sehr schwere Form des schizophrenen Formenkreises dar. Obwohl die schizophrene Erkrankung bei Kindern schon im frühen 20. Jahrhundert identifiziert wurde (Kraepelin 1913, Bleuler 1950), wurde der nosologische Status der Störung lange Zeit diskutiert. Neben der eigentlichen schizophrenen Erkrankung schloss die Klassifikation „Kindliche Schizophrenie“ auch verschiedene Entwicklungsstörungen und psychotische Störung ein. Erst Kolvin et al. grenzten 1971 die kindliche

Schizophrenie klar von den übrigen Störungen ab (Nicolson et al. 1999). Seitdem obliegt diesem Thema ein wachsendes wissenschaftliches Interesse.

Wie auch in anderen Bereichen der Medizin mit phänotypischen Extrema, erhofft man sich durch die Erforschung der kindlichen Schizophrenie, bei der die ersten psychotischen Symptome schon vor dem 12. Lebensjahr anzutreffen sind, Hinweise auf Risikofaktoren und ätiologische Faktoren und somit ein besseres Verständnis der Erkrankung (Jacobsen et al. 1998).

Vor allem die verstärkte Homogenität der Subpopulation, die durch eine verminderte Einwirkung äußerer Faktoren und damit einem verminderten negativen Einfluss auf das zentrale Nervensystem zustande kommt, schafft dafür eine gute Voraussetzung. Zudem unterscheidet sich die Schizophrenie des Kindes- und Jugendalters sowohl klinisch als auch in ihrer zugrunde liegenden Pathophysiologie kaum von der des Erwachsenenalters (Gordon et al. 1994, Sowell et al. 2000). Dies konnte in volumetrischen Tests mittels Magnetresonanztomographie (MRT), in Untersuchungen des Hirnmetabolismus mittels Magnetresonanzspektroskopie (MRS) sowie durch Untersuchungen des autonomen Nervensystems und mittels neuropsychologischer Tests bewiesen werden (Kumra et al. 2001, Frazier et al. 1996, Jacobsen et al. 1998).

Die Erforschung des Jugendalters in der Schizophrenie erscheint auch deshalb interessant, da in dieser Zeitspanne die Hirnentwicklung durch Myelinisierungsvorgänge und Pruning eine wichtige Etappe im Reifungsprozess durchschreitet und kognitive Anforderungen im Sinne psychosozialer Entwicklungsaufgaben zunehmen. Eine Überforderung mit diesen neuen Gegebenheiten kann erstmals zum Auftreten der Erkrankung führen, die durch einen ungünstigen Verlauf und geringe Therapiewirksamkeit gekennzeichnet ist. Außerdem können psychosoziale Anpassungsmechanismen langfristig beeinträchtigt bleiben (Klemm et al. 2001).

Verglichen mit schizophrenen Erwachsenen zeigen Patienten mit juveniler Schizophrenie ausgeprägte prämorbid Störungen im kognitiven, sprachlichen und sozialen Bereich (Jacobsen et al. 1998), mehr cytogenetische Anomalien und eine höhere Wahrscheinlichkeit von Schizophrenie beziehungsweise assoziierten Störungen in der Familie (Kumra et al. 2001). Diese Erkenntnisse lassen, obgleich auch Einschränkungen eingeräumt werden müssen, Hinweise auf eine höhere

genetische Vulnerabilität bei schizophrenen Kindern und Jugendlichen zu. Dies stellt möglicherweise die Ursache der frühen Symptomentwicklung dar.

### **1.1.5 Strukturelle Veränderungen und bildgebende Diagnostik**

#### **1.1.5.1 Grundlagen**

Als Kraepelin vor über 100 Jahren den Symptomenkomplex der Dementia praecox beschrieb, war er vom organischen Ursprung der Erkrankung, welche heute Schizophrenie heißt, überzeugt. Motiviert durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse, denn es war jeweils gelungen Morbus Alzheimer, Morbus Pick, Chorea Huntington und einigen Epilepsieformen spezifische anatomische Substrate zuzuordnen, begab er sich auf die Suche nach einem der Schizophrenie zugrunde liegenden hirnstrukturellen Korrelat. Forscher am Ende des 19. sowie zu Beginn des 20. Jahrhunderts (Alzheimer 1897, Jacobi und Winkler 1927, Southard 1910,1915) wiesen zwar im Rahmen von Post-mortem-Studien neuromorphologische Veränderungen (Ventrikelvergrößerung, frontale Atrophie) an Gehirnen schizophrener Patienten nach, jedoch divergierten ihre Ergebnisse, so dass sich die Suche nach einem allgemeingültigen Konzept fortsetzte.

Obwohl auch weiterhin nach einer Verbindung zwischen Symptomen und organischer Basis in der Schizophrenie gesucht wurde, gelangte die neuroanatomische Schizophrenieforschung immer mehr aus dem Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Daraufhin wurde mit anderen Ansätzen (tiefenpsychologische Denkmodelle, transmitterchemische Theorien) versucht, die Grundlage der Schizophrenie zu erklären, bis 1976 Johnstone et al. in der ersten CT (Computertomographie)-gestützten Schizophreniestudie die volumetrische Zunahme der Seitenventrikel demonstrierten. Damit stützten sie frühe pneumoencephalographische Untersuchungen (Jacobi und Winkler 1927) und legten den Grundstein für eine Vielzahl weiterer CT- und modernen Post-mortem-Studien (Scheibel und Kovelmann 1981).

Mit der Entwicklung des MRT und dessen Einzug in die Schizophrenieforschung (Smith et al. 1984) bot sich zum ersten Mal die Möglichkeit spezifische Hirnregionen in vivo zu bewerten. Nun war man in der

Lage, durch anatomisch exakte Wiedergabe von grauer und weißer Substanz und dem Vorteil in verschiedenen Schichtebenen arbeiten zu können, diffizile morphologische Veränderungen zu erkennen, zu analysieren und einer bestimmten Symptomatik zuzuordnen. Die am häufigsten replizierten Erkenntnisse der letzten 20 Jahre werden im Folgenden aufgezeigt (Shenton et al. 2001, Mc Carley et al. 1999):

- vergrößerte Seitenventrikel
- spezifische Volumenverminderung grauer Substanz im
  - Gyrus temporalis superior
  - Gyrus temporalis medialis, inklusive Amygdala, Hippocampus und Gyrus parahippocampalis
- Verminderung des Gesamthirnvolumens
- Volumenreduktion von Frontallappen und Parietallappen
- Beteiligung von subkortikalen Strukturen, wie Basalganglien, Thalamus, Corpus callosum und Cerebellum

Neben zahlreichen MRT-Studien, die dem makroskopischen Aspekt dienten, wird in neueren Post-mortem-Studien ein Hauptaugenmerk auf die Histologie makroskopisch modifizierter Hirnregionen gelegt. So wird von einer reduzierten Zellzahl ausgegangen sowie von einem Neuropilverlust (McCarley et al. 1999), einige Studien berichten von einer reduzierten Zellgröße und gestörten Zytoarchitektur (Chua et al. 1995) bei Schizophrenie. Diese Untersuchungsergebnisse werden bis heute kontrovers diskutiert.

Parallel zur strukturellen Bildgebung entwickelten sich seit den 70er Jahren auch funktionelle bildgebende Verfahren, mit deren Hilfe der neuronale Metabolismus, der regionale zerebrale Blutfluss sowie das chemische Umfeld einiger Hirnregionen genauer beleuchtet werden kann. Neben Positronen-Emissionstomographie (PET) und Single-Photon-Emissionstomographie (SPET) etablierten sich in den letzten Jahren auch die Magnetresonanztomographie (fMRT).

### **1.1.5.2 Neuroanatomische Veränderungen bei Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter**

Während die Anomalität der Neuroanatomie des erwachsenen Schizophrenen schon in zahlreichen Studien bewiesen wurde (Shenton et al. 2001, McCarley et al. 1999, Chua et al. 1995, Lawrie et al. 1998), sind Studien über neurobiologische Veränderungen des kindlichen schizophrenen Patienten weit weniger anzutreffen (Kumra et al. 2000, Sowell et al. 2000, Frazier et al. 1996, Jacobsen et al. 1997, DeLisi et al. 1998, Gur et al. 1998, Giedd et al. 1999).

Eindrucksvoll können diese jedoch den Kontinuitätsgedanken zwischen juveniler und adulter Schizophrenie weiterführen, da die nachgewiesenen morphologischen Veränderungen bei schizophrenen Kindern und Jugendlichen mit jenen erwachsener schizophrener Patienten korrespondieren. Wenn auch oft in weniger deutlicher Ausprägung, zeigt sich alles in allem eine größere Vielfalt der Alterationen.

So wurden ein vermindertes Gesamthirnvolumen (Frazier et al. 1996), vergrößertes Ventrikelvolumen (Levitt et al. 1999) und vermindertes Volumen des Gyrus temporalis superior (Matsumoto et al. 2001) und des Hippocampus sowie Alterationen im Basalgangliensystem, Frontal- und Parietallappen (Rapoport et al. 1999) auch bei juvenilen schizophrenen Patienten beschrieben.

Diese Beobachtungen könnten Hinweise zur „neurodevelopmental“-Hypothese bieten, welche von einer frühen Läsion als Grundlage der schizophrenen Natur ausgeht (Jacobsen et al. 1998).

Dem Gedanken eines Voranschreitens struktureller Veränderungen in der Adoleszenz folgend, zeigten Longitudinalstudien von Patienten mit juveniler Schizophrenie eine progressive Vergrößerung der Ventrikel (Rapoport et al. 1997) und eine Progression der Volumenabnahme von Temporallappenstrukturen (Jacobsen et al. 1998). Progressive Tendenzen konnten auch in Bezug auf Veränderungen der grauen Substanz von Temporal-, Parietal- und Frontalregionen (Rapoport et al. 1999) beobachtet werden. Hierbei handelt es sich aber nicht um einen allgemeingültigen der Schizophrenie eigenen Prozess, sondern vielmehr um einen Vorgang, der bisher nur im Jugendalter und bei First-Episode-Patienten nachgewiesen werden konnte. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist bis heute ungeklärt. Jedoch scheint der exzessive Untergang von Neuropil im Sinne



des synaptischen Prunings, die vorzeitige Apoptose von Neuronen und Glia, aber auch eine abnorme Degeneration von Neuronen hierfür als neurobiologische Basis in Frage zu kommen.

### **1.1.5.3 Hirnvolumetrie und Risikoforschung**

Wie in den vorausgehenden Kapiteln dargestellt wurde, spielt die Beteiligung des Genotyps bei der Entstehung der Schizophrenie eine entscheidende Rolle. Ebenso wurde die Bedeutung neuroanatomischer Anomalitäten für die Pathophysiologie der Schizophrenie aufgezeigt.

In den letzten Jahren wurden Versuche gestartet, einen Zusammenhang zwischen fundamentalen neurobiologischen Charakteristika und genetischer Expression herzustellen, indem Verwandte schizophrener Patienten in Untersuchungen mit einbezogen wurden. So zeichneten sich schon in der Kopenhagener Hochrisiko-Studie schizophrenietypische kortikale Veränderungen bei den einbezogenen Hochrisikopatienten ab, die zusätzlich mit dem Grad des genetischen Risikos positiv korrelierten (Cannon et al. 1993).

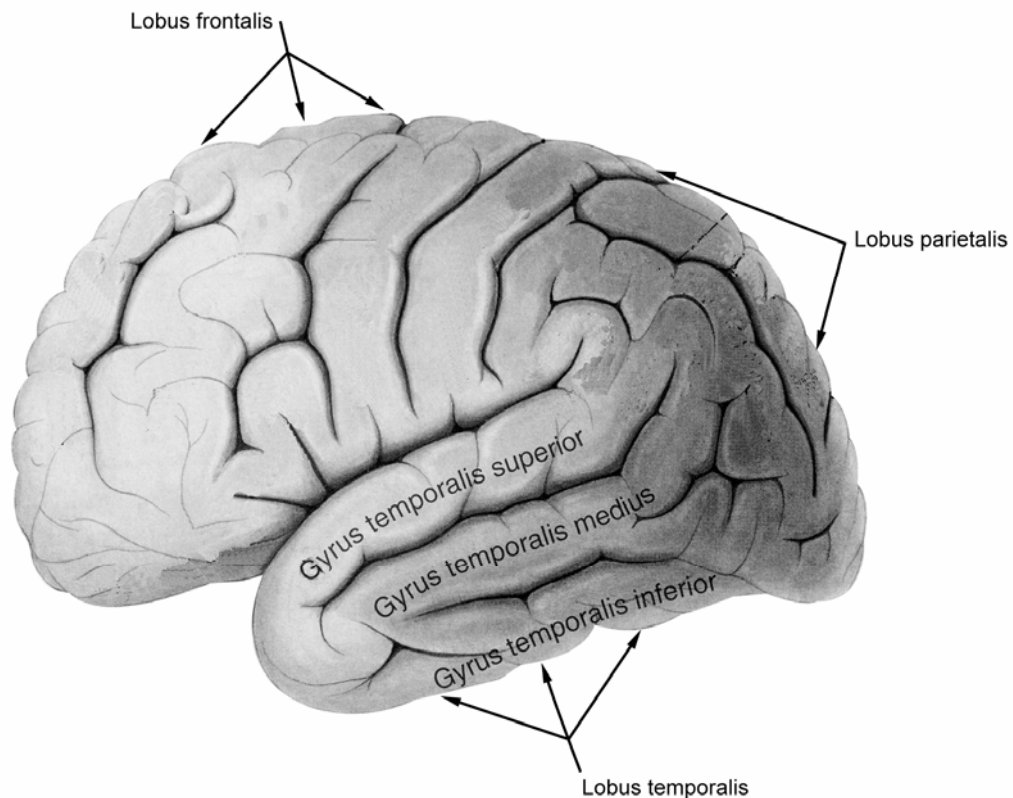
Diese Befunde konnten in anderen wissenschaftlichen Arbeiten gestützt werden, die vergrößerte laterale Ventrikel (Sharma et al. 1998), Volumenreduktion in Frontallappen und Temporallappen (Cannon et al. 1998), verkleinerte Thalami (Lawrie et al. 2001) oder eine Vergrößerung des dritten Ventrikels (Staal et al. 2000) bei gesunden Verwandten schizophrener Patienten beschrieben.

Gogtay et al. 2003 gelang es in der vermutlich ersten Studie, die diese Thematik im Jugendalter prüft, eine Verkleinerung des Parietallappens sowie des Gesamthirnvolumens zu eruieren.

Aufgrund der Annahme von entwicklungsbedingten Störungen als Ursache für die Entstehung der Schizophrenie eignen sich Risikopatienten im Kindes- und Jugendalter besonders für die Erforschung prämorbidier Vulnerabilitätsmarker und struktureller Hirnveränderungen (Rajarethinam et al. 2004). Zu wenige Studien beschäftigten sich jedoch bis jetzt mit diesem Thema, so dass zwar eine Verbindung von Genetik und Neuroanatomie wahrscheinlich erscheint, die Bedeutung volumetrischer Alterationen als phänotypische Risikomarker aber in künftigen Studien weiter zu erforschen bleibt.

## 1.2. Der Temporallappen

Der Temporallappen sowie der Gyrus temporalis superior dienen dieser Abhandlung als neuroanatomische Basis. Wichtige Grundlagen zur Erschließung derer Bedeutung sollen dazu im Folgenden gelegt werden.



**Abbildung 1.2:** Windungen, Gyri, der Großhirnhemisphären; von lateral links (modifiziert nach Sobotta, 1993)

### 1.2.1. Anatomie und Funktion

#### 1.2.1.1. Allgemeines

Durch den Sulcus lateralis und dessen Verlängerung vom Lobus frontalis und parietalis abgegrenzt, erstreckt sich an der lateralen Oberfläche der Hemisphäre der Lobus temporalis. Zwei von vorn nach hinten verlaufende Furchen, Sulcus

temporalis superior und inferior, trennen die drei sichtbaren Windungszüge (Abbi 1.2) in den Gyrus temporalis superior, medius und inferior (Waldeyer 1993, Kahle 1991).

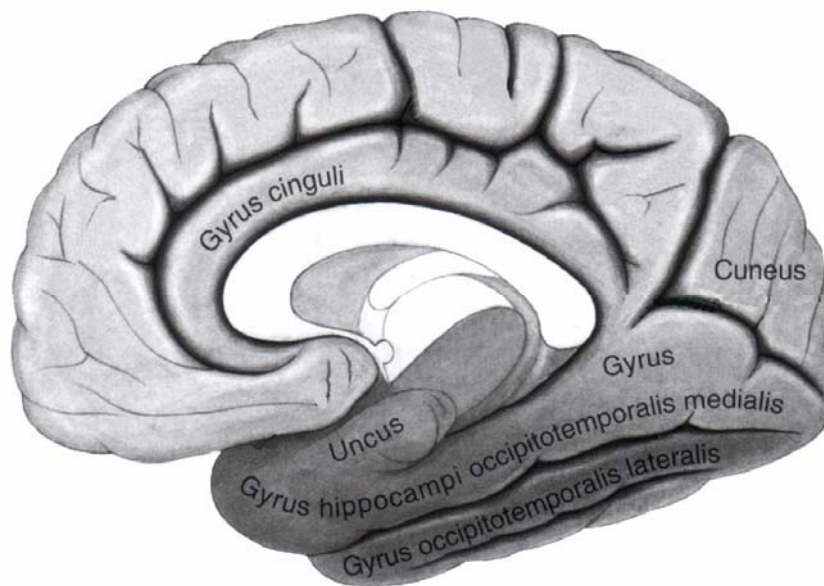
**Der Gyrus temporalis superior** verläuft parallel der Fissura lateralis und endet ventral (rostral) im Temporalpol, wo die drei temporalen Gyri miteinander verschmelzen, in kaudaler Richtung geht er in die pars lateralis des Parietallappens über. An seiner in der Seitenansicht nicht unmittelbar sichtbaren Dorsalfläche erheben sich in der Tiefe des Sulcus lateralis die in ihrer Anzahl variierenden quergestellten Gyri temporalis transversi, welche nach ihrem Entdecker auch als Heschlsche Querwindungen bezeichnet werden und die Hörrinde des menschlichen Gehirns darstellen (Waldeyer 1993, Kahle 1991). Nach okzipital schließt sich das Planum temporale an, für dessen anatomische Grenzen jedoch in der Literatur bisher noch keine einheitliche Definition existiert.

Vor allem der Gyrus temporalis superior der linken Hemisphäre gilt als anatomisches Substrat für Sprache, Rede und Kommunikation (Keshavan et al. 1998).

In den Heschlschen Querwindungen liegt der dem Brodmann Area 41 zugeordnete primäre auditorische Kortex. Dieser trägt Verantwortung für die interpretationsfreie Bewusstwerdung auditorischer Impulse, welche ausgehend vom Innenohr über den Lemnicus lateralis, das Corpus geniculatum mediale des Thalamus und schließlich die Hörstrahlung zur vorderen Querwindung der Gyri transversi gelangen. Die interpretative Verarbeitung der bisher nur als Laute unterschiedlicher Frequenzen wahrgenommenen Reizung erfolgt anschließend in der sekundären Hörrinde, dem Wernicke Areal, welches auch als sogenanntes sensorisches Sprachzentrum fungiert (Trepel 1999, Kahle 1991, Rajarethinam et al. 2000). Lokalisiert in den Brodmann Feldern 42 und 22 und anatomisch dem Planum temporale entsprechend, grenzt dieses direkt an den primär auditorischen Kortex. Durch integrative Prozesse in dieser Region können Laute als Geräusche, Worte oder Melodien erkannt werden (Kahle 1991). Das auditorische Hirnrindenareal weist eine tonotopische Gliederung auf, das heisst jeder Frequenz lässt sich ein eigener Terminationsort zuordnen, wobei man davon ausgeht, dass hohe Frequenzen eher posteromedial lokalisiert sind während die tieferen Frequenzen eine mehr anterolaterale Lokalisation aufweisen (Kahle 1991,

Waldeyer 1993, Trepel 1999, Kandel 1996, Rajarethinam et al. 2000, Shenton et al. 2001).

Ventral des oberen Temporallappengyrus befinden sich **der Gyrus temporalis medius und inferius**, welche die weitere Verarbeitung akustischer und visueller Reize übernehmen. An der medialen Fläche des Lobus temporalis (Abbildung 1.3) läuft der Gyrus cinguli als Isthmus gyri cinguli in den Temporallappen aus. Weiterhin unterscheidet man verschiedene, dem limbischen System zugeordnete Strukturen: den rostral in den Uncus übergehenden und die Regio entorhinalis innehabenden Gyrus parahippocampalis, die Amygdala sowie den Hippocampus (Waldeyer 1993, Trepel 1999). Ihnen wird ein großer Einfluss auf vegetative und emotionale Parameter zugesprochen und sie gelten als Entstehungs- und Manifestationsort von Antrieb und Motivation sowie intellektuellen Leistungen, zu denen besonders Gedächtnis- und Lernfunktionen zählen (Shenton et al. 2001).



**Abbildung 1.3:** Windungen, Gyri, der Großhirnhemisphären; von medial rechts (modifiziert nach Sobotta, 1993)

### 1.2.1.2 Halluzinationen

Untersuchungen ergaben, dass neuropathologische Störungen in der Region des Temporallappens im Rahmen von Tumorerkrankungen oder cerebrovaskulären Dysfunktionen Defizite in der Sprachfunktion hervorrufen und zu Halluzinationen führen können (Rajarethinam et al. 1999). Patienten sehen sich dabei mit Episoden aus ihrer eigenen Vergangenheit konfrontiert und hören Stimmen von Personen, die ebenfalls in diesem Zeitraum wirken. Doch nicht nur Vergangenes, sondern auch die Gegenwart wird zum Inhalt einer durch Temporallappenreizung auftretenden Halluzination. So kann es zu Fehleinschätzungen bestehender Situationen kommen. Gerade Erlebtes wird als schon früher in gleicher Weise gesehen oder erlebt betrachtet (*déjà-vu*), die unmittelbare Umgebung erscheint verändert und nimmt einen unheimlichen oder drohenden Charakter an (Kahle 1991).

Ebenso traten halluzinative Effekte bei elektrischer Reizung des Gyrus temporalis superior auf, die im Zuge der operativen Behandlung von Temporallappenepilepsien durchgeführt wurden (Penfield und Perot 1963, Hagelund et al. 1992). Außerdem wurden einfache akustische Wahrnehmungen von Geräuschen wie Klingeln, Brummen oder Summen (Kahle 1991), auditorische Illusionen und blitzartige Rückblenden (Penfield und Jasper 1959) bei elektrischer Stimulation im Gebiet des oberen Temporallappengyrus beschrieben.

Somit nimmt der Temporallappen eine besondere Stellung bei der bewussten und unbewussten Verfügbarkeit vergangener Erfahrungen ein (Kandel 1996). Ebenso lässt sich die Bedeutung des Gyrus temporalis superior bei der Entstehung akustischer Halluzinationen unterstreichen, da dieses Phänomen bisher bei Reizung keiner anderen Hirnregion beobachtet werden konnte.

Trotz dieser Erkenntnisse kann man nicht davon ausgehen, dass die obere Temporallappenstruktur die alleinige Rolle in der Verarbeitung von Sprache und auditiven Reizen übernimmt. Vielmehr sollten auch Temporallappenanteile, wie Amygdala, Hippocampus und der Gyrus parahippocampalis sowie andere neokortikale Hirnregionen, welche untereinander und mit dem Gyrus temporalis superior durch ein diffiziles neuronales Netzwerk in Verbindung stehen, bei der Entstehung halluzinatorischer Symptome und Denkstörungen nicht außer acht gelassen werden (Shenton et al. 1992, 2001).

## **1.2.2 Temporallappen, Gyrus temporalis superior und Schizophrenie**

### **1.2.2.1 Bedeutung**

Lässt man an dieser Stelle die bisherigen Angaben Revue passieren, erschließt sich die Antwort zu der Frage warum der Temporallappen und der Gyrus temporalis superior im Speziellen in den Blickpunkt wissenschaftlichen Interesses in der Schizophrenieforschung gerückt sind - begründen doch ihre Funktionen und Fehlfunktionen die Grundlage der Hauptsymptomatik in der Schizophrenie: akustische Halluzinationen, inhaltliche Denkstörungen und Wortfindungsstörungen (Shenton et al. 2001).

Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts glaubte Kraepelin an einen Zusammenhang von morphologischen Temporallappenveränderungen, Wahn und akustischen Halluzinationen (Kraepelin 1913). Spätere Post-mortem-Studien konnten gleichermaßen neuroanatomische Defizite bei schizophrenen Patienten, besonders im linken temporalen Kortex, nachweisen (Southard 1915). Bewiesen werden konnten Kraepelins Vermutungen jedoch nicht, bis Barta et al. 1990 und Shenton et al. 1992 in ersten den Gyrus temporalis superior betreffenden MRT-Studien kognitive Störungen und Halluzinationen mit diesem in Verbindung brachten. Im Verlauf der nächsten Jahre konnte seine Bedeutung für die Pathophysiologie der Schizophrenie durch Untersuchungen mit Hilfe struktureller und funktioneller bildgebender Verfahren gestärkt werden (Levitan et al. 1999, Rajarethinam et al. 2000, Woodruff et al. 1997).

Das Auftreten prämorbidier sprachlicher Dysfunktionen beim schizophrenen Patienten lässt vermuten, dass Strukturdefizite des Gyrus temporalis superior der klinischen Manifestation der Schizophrenie vorausgehen (Matsumoto et al. 2001). Zumindest ist die Prävalenz sprachlicher Probleme in der prämorbidien Phase der schizophrenen Erkrankung dreimal wahrscheinlicher als dies bei gesunden Kontrollen der Fall ist (Jones et al. 1994). Bei einem frühen Eintreten der Erkrankung im Kindes- und Jugendalter ist hierfür ein noch höherer Wert zu verzeichnen (Hollis 1995).

### 1.2.2.2 Hirnvolumetrische Veränderungen

Nachdem bis in die frühen 90er Jahre noch wenig empirische Beweise für eine Beteiligung des Temporallappens und seiner Strukturen in der Pathogenese der Schizophrenie existierten, kann heute auf eine größere Anzahl neuroanatomischer Studien zurückgegriffen werden. Die wichtigsten Erkenntnisse sollen im Folgenden zuerst erläutert und anschließend in einer tabellarischen Übersicht zusammengestellt werden.

Im überwiegenden Teil der Studien, in denen **der Temporallappen als Ganzes** untersucht wurde, kam man zu dem Ergebnis, dass der Temporallappen im Rahmen der schizophrenen Erkrankung eine Reduktion erfährt. Viele Studien bestätigten diese Aussage allerdings auch nicht (siehe Tabelle 1.1). Jedoch muss man davon ausgehen, dass unter anderem methodische Unterschiede zwischen den einzelnen Studien bestanden, die wiederum widersprüchliche Befunde erklären. So differierten die Schichtdicke der Schnittbilder oder die Begrenzung der anatomischen Strukturen. Die Entwicklung zu einer einheitlichen Segmentation der anatomischen Strukturen ist zu erkennen und damit auch eine Tendenz zu einheitlichen Ergebnissen. Während 1997 bei einer durch Shenton et al. durchgeführten Bewertung verschiedener MRT-Studien nur 55 % aller eine Reduktion des Temporallappens bei schizophrenen Patienten zeigten, konnten positive Befunde im Jahre 2001 schon mit 61 % angegeben werden.

Alle hier aufgeführten Befunde ließen außerdem sowohl bei Patienten als auch bei den Kontrollen eine rechts-größer-links-Asymmetrie erkennen.

Auch bei schizophrenen Kindern und Jugendlichen konnten temporale Abweichungen verifiziert werden, jedoch auch hier mit widersprüchlichen Ergebnissen. Matsumoto et al. 2001 berichteten über temporale Volumenreduktion, andere zeigten Vergrößerungen des TL (Jacobsen et al. 1996) oder verneinten temporale Veränderungen bei juveniler Schizophrenie (Kumra et al. 2000).

In Hinblick auf die Neuropathologie der Schizophrenie sind Untersuchungen einzelner Temporallappenstrukturen von Bedeutung, von denen in dieser Abhandlung der **Gyrus temporalis superior** genauer betrachtet werden soll.

Fast alle Studienergebnisse konnten eine Verkleinerung der obersten Temporallappenwindung nachweisen. Dies gilt allerdings nur für die Betrachtung der grauen Substanz. Untersuchungen die graue und weiße Substanz des GTS betreffend zeigten zwar eine positive Tendenz zu obigen Ergebnissen, konnten jedoch nicht durch Eindeutigkeit überzeugen (Shenton et al. 2001). Daraus resultiert eine verstärkte wissenschaftliche Hinwendung zum grauen Mark, da wohl hier liegende Anomalien die Reduktion des Temporallappengyrus bestimmen.

Wie schon erwähnt, gelang der Wissenschaft Anfang der 90er Jahre ein wichtiger Durchbruch hinsichtlich der Darstellung der Bedeutung des Temporallappens und des GTS in der Pathogenese der Schizophrenie. Barta et al. 1990 und Shenton et al. 1992 konnten aussagekräftig auf Korrelationen zwischen volumetrischer Reduktion des Gyrus temporalis superior und der Positivsymptomatik in der Schizophrenie weisen. Dazu wurde innerhalb der Struktur zusätzlich zwischen dem anterioren, die Heschlschen Querwindungen umfassenden und dem dem Planum temporale zugeordneten posterioren Anteil des GTS unterschieden. So berichteten Barta et al. 1990 von Verkleinerungen des vorderen Abschnitts, die mit akustischen Halluzinationen einhergehen. Shenton et al. 1992 brachten die Reduktion des Gyrus temporalis superior posterior in Verbindung mit Denkstörungen. Diese Erkenntnisse konnten in späteren Studien immer wieder bestätigt werden (Hirayasu et al. 1998, Levitan et al. 1999, Rajarethinam et al. 2000).

Um die Natur des der Schizophrenie zugrunde liegenden pathologischen Prozesses besser zu verstehen, beschäftigen sich einige Forscher mit der Frage, wie sich volumetrische Veränderungen des GTS verhalten. Dabei handelt es sich um ein sehr kontrovers diskutiertes Thema. Kasai et al. 2003 gingen von einem nach Manifestation der Erkrankung progressiven Prozess aus, andere berichteten von reversiblen Volumenreduktionen im Zuge einer Neuroleptikatherapie (Keshevan et al. 1994) oder wiesen auf konstant bleibende Veränderungen hin (Weinberger 1995).

Die Spezifität von GTS-Veränderungen für die Schizophrenie zeigten Hirayasu et al. 1998, die Volumenreduktionen bei schizophrenen Patienten, nicht aber bei Patienten mit bipolaren Störungen in der ersten Krankheitsepisode, nachweisen konnten.



Diese Aussage verstärkend, fanden Dickey et al. 1999 die für die Schizophrenie typischen GTS-Anomalien auch bei Patienten mit schizotypen Störungen.

**Tabelle 1.1:** Volumetrische Befunde bei schizophrenen Patienten. (modifiziert und ergänzt nach Shenton 2001 und McCarley 1999)

STUDIE	LOBUS TEMPORALIS	GYRUS TEMP. SUPERIOR
Schlaepfer et al (1994)		kleiner (GM)
Zipursky et al (1994)	kleiner	kleiner(GM)
Shenton et al (1992)	normal	kleiner(GM)
Menon et al (1995)		kleiner (GM)
Hajek et al (1997)		kleiner (GM)
Sullivan et al (1998)		kleiner (GM)
Hirayasu et al (1998)		kleiner(GM)
Gur et al (2000)		kleiner (GM)
Holinger et al (1999)		kleiner (GM)
Barta et al (1990)	kleiner	kleiner (GM/WM)
Barta et al (1997)		kleiner (GM/WM)
Flaum et al (1995)	normal	kleiner (GM/WM)
Marsh et al (1997)	kleiner	kleiner (GM/WM)
Reite et al (1997)		kleiner (GM/WM)
Tune et al (1996)		kleiner (GM/WM)
Kulynych et al (1996)		Normal
Vita et al (1995)	normal	Normal
Woodruff et al (1997)	kleiner	Normal
Roy et al (1998)	normal	Normal
Havermans et al (1999)	normal	Normal
Keshavan et al (1998)		kleiner (GM/WM)
Rajarethinam et al (2000)		kleiner (GM/WM)
Canon et al (1998)	kleiner	
Nopoulos et al (1999)	kleiner	
Sanfilipo et al (2000)	kleiner	kleiner (GM)
Sigmundson et al (2001)	kleiner	kleiner (GM)
<b>für COS</b>		
Jacobsen et al (1996)	größer	Größer
Jacobsen et al (1998)	kleiner	Kleiner
Kumra et al (2000)	normal	Normal
Matsumoto et al (2001)		Kleiner
Taylor et al (2005)		Größer

### 1.2.2.3 Asymmetrien

Im Rahmen der Betrachtung volumetrischer Veränderungen der Temporallappenregion bei schizophrenen Patienten sollen an dieser Stelle Aspekte der Hemisphärenasymmetrie des menschlichen Gehirns berücksichtigt werden. Diese scheinen beim männlichen Geschlecht eine stärkere Ausprägung zu erfahren (Geschwind und Levitsky 1968), was wiederum hormonelle oder chromosomale Einflüsse als Ursache neuroanatomischer Seitendifferenzen vermuten lässt (Petty 1999).

Die am häufigsten replizierte Asymmetrie ist im Gyrus temporalis superior zu finden, genauer im Planum temporale, welches eine Volumenvergrößerung zugunsten der linken Hemisphäre zeigt (Geschwind und Levitsky 1968, Witelson und Pallie 1973, Wada et al. 1975). Diese Region ist nicht nur am stärksten morphologisch lateralisiert, sondern stellt auch mit der linksseitigen Lokalisation von Generation und dem Verständnis von Sprache die am besten bekannte funktionelle Asymmetrie dar. Des Weiteren werden Beziehungen zwischen temporaler Asymmetrie und Händigkeit angenommen (Barta et al. 1997).

Bei schizophrenen Patienten wurden verschiedene Hinweise auf eine gestörte Ausbildung der Linkshemisphärendominanz des Planum temporale entdeckt (Shapleske et al. 1999), welche einerseits auf eine Störung neuronaler Entwicklung im 2. Trimenon (Weinberger 1987) zurückgeführt, andererseits als Zeichen eines Defekts des sogenannten Dominanzgens (Crow 1990) gewertet wurden. Auch für die Sylvische Fissur konnten Veränderungen der physiologischen Asymmetrieverhältnisse beobachtet werden (Falkai et al. 1992). Nicht nur morphologische Anomalien, sondern auch neuropsychologische, neurochemische und elektrophysiologische Veränderungen, welche die schizophrene Erkrankung kennzeichnen, zeigten eine auffällige Lateralisierung (Harrison 1999).

In allgemeinen Betrachtungen des TL und GTS wurden schizophrenietypische Lateralisierung meistens nicht beschrieben. Shenton et al. 2001 zeigten in ihrem Review unter Einbeziehung von jeweils 20 bis 30 Studien keine Asymmetrieabweichung zwischen Schizophrenen und Kontrollen. In diesem Kontext stehen auch die Untersuchungen von Kulynych et al. 1995 und

Flaum et al. 1995, die bilaterale Veränderungen im Sinne einer beidseitig signifikanten Verminderung grauer Substanz nachweisen konnten.

## **2. ZIELE DER ARBEIT**

Mit der Entwicklung in der bildgebenden Diagnostik gewann die volumetrische Betrachtung des Gehirns in der Schizophrenieforschung an Bedeutung. Besonders für die Schizophrenie des Erwachsenenalters konnte in den letzten Jahren eine einheitliche Tendenz der Ergebnisse gezeigt werden.

Mit der Betrachtung der Schizophrenie des Kindes- und Jugendalters eröffnet sich ein weiteres überaus interessantes Forschungsfeld. Bei dieser handelt sich um eine sehr schwere Verlaufsform der Schizophrenie, welche durch Neigung zur Chronifizierung, eine geringe Therapiewirksamkeit und ausgeprägte prämorbid Störungen gekennzeichnet ist. Doch nicht nur die ungünstige Prognose, die einen verstärkten Handlungsbedarf verlangt, sondern auch die pathophysiologische Gemeinsamkeit mit der Schizophrenie des Erwachsenenalters macht diese Subpopulation für die Erforschung der Schizophrenie interessant. Durch den frühen Beginn der COS lässt sich der Einfluss äußerer Faktoren minimieren, so dass die Schizophrenie, anhand einer relativ homogenen Population untersucht werden kann. Zusätzlich bedeutet die Betrachtung von Patienten mit juveniler Schizophrenie, die Betrachtung der Schizophrenie aus der entwicklungsgeschichtlichen Perspektive.

Das Wissen über eine genetische Beteiligung an der Äthiogenese der Schizophrenie eröffnet durch die Betrachtung von Risikoprobanden die Möglichkeiten der Identifikation von Risikofaktoren und -markern.

Das Ziel dieser Studie besteht daher in der Darstellung volumetrischer Unterschiede zwischen juvenilen Patienten mit Schizophrenie und Risikoprobanden im Vergleich zu Kontrollen. Die Ergebnisse werden mit der aktuellen Literatur in Bezug gesetzt, um Aussagen zur Äthiopathogenese der Erkrankung sowie zur Etablierung phänotypischer Risikomarker zu ermöglichen. Die hirnvolumetrische Betrachtung konzentriert sich explizit auf den Temporallappen sowie den GTS, da deren Funktionen und Fehlfunktionen die Pathophysiologie der Schizophrenie maßgeblich beeinflussen.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Können morphologische Veränderungen des Lobus temporalis sowie des Gyrus temporalis superior bei jugendlichen Patienten mit Schizophrenie im Sinne einer Volumenreduktion nachgewiesen werden? Entsprechen die Veränderungen dem aktuellen Wissensstand?
2. Werden diese Veränderungen in ähnlicher Weise auch bei der gesunden Risikogruppe (Verwandte 1. Grades) gefunden? Können volumetrische Veränderungen als radiologische Risikomarker dienen?

Zusätzlich sollen folgende Sachverhalte geklärt werden:

1. Lassen sich volumetrische Unterschiede zwischen rechter und linker Hemisphäre einer Struktur abbilden? Inwieweit können hierbei Parallelen zwischen den einzelnen Gruppen gezogen werden?
2. Wie beeinflussen ausgewählte Parameter (Erkrankungsdauer, Geburtskomplikation, klinische Parameter) die anatomischen Maße?
3. Existieren geschlechtsabhängige volumetrische Unterschiede?

### **3. MATERIAL UND METHODEN**

#### **3.1 Erfassung der Stammdaten**

##### **3.1.1 Die Patientengruppe**

In der vorliegenden Studie wurden 4 weibliche und 8 männliche nach der ICD 10 als schizophren klassifizierte Patienten mit einem Durchschnittsalter von  $17,8 \pm 2,1$  Jahren untersucht. Die neuroradiologischen Interventionen erfolgten entweder während des stationären Aufenthalts in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Friedrich-Schiller-Universität Jena oder unter ambulanten Bedingungen.

Ein standardisierter Fragebogen erfasste neben soziodemographischen (Alter, Geschlecht, Schulstatus/berufliche Qualifikation/Tätigkeit) und somatischen Daten (Gewicht, Größe, Händigkeit) auch anamnestische Informationen (Schwangerschafts-/Geburtsverlauf, Entwicklung, Erkrankungen, Erkrankungen leiblicher Verwandter, Medikation; bei dem Patientenstatus zusätzlich: Diagnose, Erkrankungsdauer). Die Verschlüsselung der Daten erfolgte nach einem definierten Kodierungsschema.

Die Aufklärung erfolgte in mündlicher und schriftlicher Form, das Einverständnis wurde schriftlich gegeben. Bei Minderjährigkeit der Probanden waren zusätzlich die Eltern anwesend, die ebenfalls in schriftlicher Form der Studie zustimmen mussten.

Die Einschlusskriterien umfassten:

- Alter zwischen 12 und 25 Jahren
- $IQ > 70$
- Diagnose ICD 10: F2

Zu den Ausschlusskriterien zählten

- schwerwiegende neurologische und internistische Erkrankungen
- Diagnosen ICD 10: F3 und F4.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena lag vor.

### **3.1.2 Die Kontrollgruppe**

Die Kontrollpersonen konnten im schulischen Bereich rekrutiert werden. Insgesamt handelt es sich dabei um 18 weibliche und 8 männliche Probanden mit einem Durchschnittsalter von  $16,8 \pm 1,9$  Jahren. Vorgehensweise und Einschlusskriterien stimmten mit denen der Patientengruppe überein, jedoch galten die Diagnose ICD 10: F2 sowie ICD 10: F2 und F3 im ersten und zweiten Verwandtschaftsgrad als zusätzliche Ausschlusskriterien.

### **3.1.3 Die Risikogruppe**

#### **(Verwandte 1. Grades von an Schizophrenie erkrankten Patienten)**

In der untersuchten Risikogruppe wurden 16 weibliche und 9 männliche Probanden mit einem Durchschnittsalter von  $16,4 \pm 2,0$  Jahren rekrutiert.

Auch hier stimmten Vorgehensweise und Einschlusskriterien mit der Patientengruppe überein. Die Diagnose ICD 10: F2 stellte das zusätzliche Ausschlusskriterium dar.

## **3.2 Psychopathologie**

Zur Untersuchung von Verhaltensauffälligkeiten und Psychopathologie fanden für alle Gruppen folgende Skalen Anwendung:

- **Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS)** für <18 Jahre
- **Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)** für >18 Jahre
- **Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ)**

Die Erfassung der psychopathologischen Querschnittsymptomatik schizophrener Patienten erfolgte mit nachstehenden Skalen:

- Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS)
- Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS)

### **Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS)**

Bei diesem Verfahren zur Erhebung pathophysiologischer Auffälligkeiten handelt es sich um ein semi-strukturiertes Interview, welches insbesondere für Kinder und Jugendliche entwickelt wurde. Dabei erfolgt die Einschätzung von gegenwärtiger Situation und Krankheitsgeschichte anhand von Daten, welche aus Befragungen von Eltern und Kind mit Hilfe von detaillierten Untersuchungen und Punkte-Kriterien erhoben werden.

Während der K-SADS-PL vor allem der Erhebung von Krankheitsschwere und eventuellem Behandlungserfolg dient, ermöglicht die epidemiologische Version K-SADS-E neben aktuellen Einschätzungen auch Aussagen über den Langzeitverlauf. Den K-SADS zeichnet eine hohe Interrater- und Retestreliabilität aus.

### **Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)**

Dieser Test ermöglicht anhand spezifischer Fragestellungen und Punktekriterien eine genaue Beschreibung der aktuellen Krankheitsepisode, der Krankheitsschwere und liefert Informationen zur Evaluation von Diagnose, Prognose und allgemeiner Ausprägung der psychischen Störung.



**Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ)**

Der SPQ ist ein selbsteinschätzendes Mittel zur Beurteilung schizotyper Symptome auf Grundlage der DSM-3-R. Dieser kann sowohl im Erwachsenen- als auch im Jugendalter Anwendung finden. Er eignet sich zur Testung normaler und pathologischer Populationen mit Fragestellungen zu folgenden Bereichen unter Berücksichtigung von 74 Items:

- Referenzideen
- (exzessive) soziale Angst
- ungewöhnliche Glaubensinhalte/magisches Denken
- ungewöhnliche Wahrnehmung
- ungewöhnliches oder exzentrisches Verhalten
- keine engen Freunde
- ungewöhnliche Sprache
- eingeschränkter Affekt
- Argwohn/wahnähnliche Vorstellungen

**Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS)**

Die SANS ermöglicht die Beurteilung des Negativsyndroms schizophrener Patienten anhand folgender Hauptkategorien, wobei 25 Items auf einer Skala von 1-5 berücksichtigt (Gesamtrohwert 125) werden:

- Affektverflachung oder Affektstarrheit
- Alogie
- Abulie-Apathie
- Anhedonie - sozialer Rückzug
- Aufmerksamkeit

### **Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS)**

Diese Skala untersucht die vor allem im akuten Stadium schizophrener Störung auftretende Positivsymptomatik unter Zuhilfenahme nachstehender Kriterien:

- Wahn
- bizarres Verhalten
- positive formale Denkstörungen
- inadäquater Affekt
- Halluzinationen

Es werden 34 Items anhand einer Skala von 1-5 (Gesamtrohwert 170) bewertet.

## **3.3 Technische Daten**

### **3.3.1 Messvorgang**

Die Erstellung der in der Studie vermessenen T1-gewichteten Aufnahmen erfolgte mit einem 1,5 Tesla Gyroscan ACS 2 der Firma Philips (im Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena). Dabei wurden die Patienten und Kontrollen, der Entstehung von Bewegungsartefakten durch abweichende Kopfhaltung entgegenwirkend, auf einer standardisierten Kopfspule gelagert, die die Stabilisation während des Scanningvorgangs unterstützte. Initiale Scans ermöglichten die Darstellung der durch die Verbindung von Commisura anterior und posterior erzeugten ACPC-Linie, die der Ausrichtung der folgenden Aufnahmen diene.

Die 3D-Datensätze (TR/TE-Pulssequenz = 13,1 ms/4,6 ms) wurden mit 256 Schnitten in sagitaler Einstellung bei einer Schichtdicke von 1 mm und einem „field of view“ (Sichtfeld) von 256 mm gefertigt, wobei die geometrische Auflösung 256 x 256 Pixel betrug und die verwendete Farbtiefe mit 112 Bit anzugeben ist.

### 3.3.2 Dokumentation und Auswertung

Nach der Übertragung der Daten auf die Sun Ultrascan Sparc Graphic Workstation erfolgte die Auswertung der eine gute Differenzierung von grauer und weißer Substanz gewährleistenden T1-gewichteten Aufnahmen durch die CURRY-Software (Current Reconstruction and Imaging) der Philips GmbH Forschungslaboratorien. Dabei handelt es sich um eine Softwareeinheit, die eine Analyse anatomischer Bilddaten (MRT) ermöglicht. Mit dem Programmteil „Ortho 3D“, der ein interaktives Werkzeug zur Darstellung und Untersuchung dreidimensionaler Bilddaten darstellt, erfolgte durch manuelle Punktsetzung, semiautomatische und automatische Grenzsetzung die Segmentierung der zu untersuchenden Gehirnstrukturen, wobei alle segmentierten Strukturen von kaudal nach rostral in 1 mm Schritten erfasst wurden. Die gleichzeitige Visualisierung von drei orthogonalen Schnitten (sagital, coronal und horizontal) im Hauptfenster und die Möglichkeit der dreidimensionalen Darstellung der segmentierten Struktur zeigte sich von besonderer Bedeutung für die Kontrolle einer korrekten Linienführung. Als Maßeinheit der volumetrischen Untersuchung diente der Milliliter (ml).

### 3.3.3 Reliabilität der Messergebnisse

Die Messung der unterschiedlichen anatomischen Strukturen erfolgte - nach deren Betrachtung bezüglich Topographie und Begrenzung und einer Trainingsphase, in welcher das Maß für eine erlaubte Abweichung festgelegt wurde - durch jeweils 2 unabhängige Rater in Form einer Blindstudie (verblindet für Identität und Diagnose). Bei volumenreichen Strukturen, wie dem Temporallappen, war eine Abweichung von 8 % erlaubt, bei kleineren Strukturen, wie dem Gyrus temporalis superior, eine Abberation von 10 %. Die durchschnittliche prozentuale Abweichung (APE) berechnet sich nach folgender Formel:

$$APE = \frac{\text{größeres Volumen} - \text{kleineres Volumen}}{\text{größeres Volumen}} * 100$$

Daraus ergibt sich die Interraterreliabilität (IR) als Maß an Übereinstimmung der Messergebnisse:

$$IR = 1 - APE$$

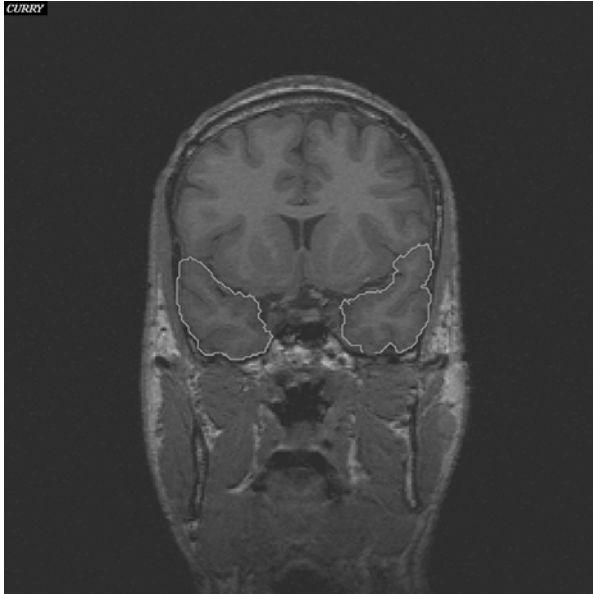
Diese Berechnung wurde mit Hilfe des Reliabilitätsanalyse-Verfahrens der Software SPSS for MS WINDOWS Version 10.0 durchgeführt.

### **3.4 Volumetrie und neuroanatomische Grenzen**

Die hier vermessenen Strukturen wurden mit Hilfe der sogenannten semiautomatischen Linienführung der Curry Software bearbeitet. Ausgehend von manuellen Markierungen konnten mit Hilfe automatischer Grauerterkennung Grenzlinien entstehen, welche bei Bedarf im Anschluss manuell nachkorrigiert werden konnten (Abb 3.1, 3.2).

#### **3.4.1. Lobus temporalis**

Die Messung begann mit dem Schnitt, in dem der Temporallappen zum ersten Mal unter den Meningen erschien und wurde zunächst von hier aus in allen folgenden MRT-Schnitten in toto umfahren. Die Messvorschrift änderte sich, als der Temporallappen Anschluss an das Gesamthirnmarklager gewann. Ausgehend vom tiefsten Punkt des Sulcus lateralis wurden die Gyri bis zum Sulcus collateralis umfahren, um anschließend eine verbindende Gerade zum Ausgangspunkt zu setzen. Dieser Vorgang erfolgte unter Ausschluss des Cornu inferius des Seitenventrikels. Die Messung endete vor Abbruch der Verbindung zwischen weißer Substanz des Temporallappens und Hirnstamm etwa auf Höhe des Übergangs des Colliculus superior laminae tecti zur Cisterna ambiens.

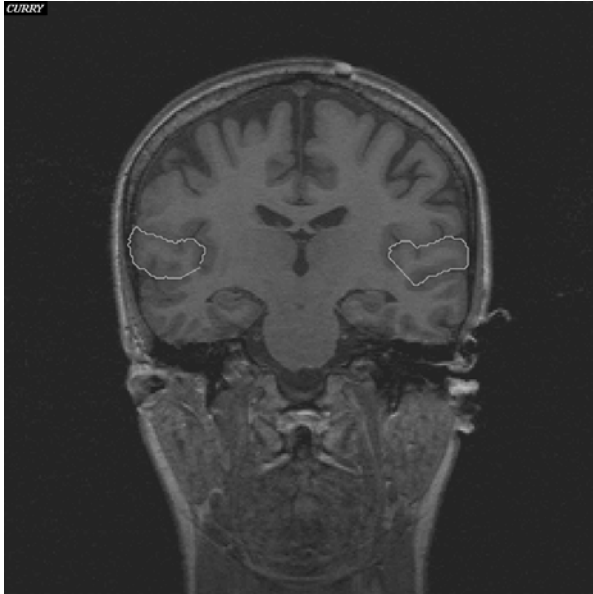


**Abbildung 3.1:** Darstellung des Temporallappen im Koronarschnitt

### **3.4.2. Gyrus temporalis superior**

Die Messung begann mit dem Schnitt, auf dem die weiße Substanz des Temporallappens Anschluss an das Gesamthirnmarklager gewann. Auch hier, jeweils ausgehend vom tiefsten Punkt des Sulcus lateralis (Sylvii), wurde der obere Temporallappengyrus bis zum Erreichen des tiefsten Punktes des Sulcus temporalis superior umfahren. Von hier aus erfolgte wiederum die Verbindung mit dem Ausgangspunkt mittels einer Gerade.

Die abschließende Messung wurde auf dem letzten koronaren Schnitt vor der Verbindung der Crura fornicis mit dem Hippocampus durchgeführt.



**Abbildung 3.2:** Darstellung des Gyrus temporalis superior im Koronarschnitt

### 3.4.3. Gesamthirnvolumen

Die Bestimmung des Gesamthirnvolumens erfolgte nach einem separat beschriebenen Algorithmus. Nach Visualisierung der vom Programm vorgeschlagenen Grauwertgrenzen bestand die Möglichkeit der individuellen Veränderung durch das Arbeiten mit Filtern. Eine jeweils exakte Linienführung voraussetzend, wurde der Hirnteil kaudal der Grenze zwischen Pons und Mesencephalon bis zum Unterrand der Lamina tecti sowie das Cerebellum ausgeschlossen. Das nun automatisch ermittelte Ergebnis des Gesamthirnvolumens wurde in Milliliter angegeben und konnte visuell mit Hilfe der 3D-Preview-Funktion visuell überprüft werden.

Die im Rahmen der Messung ermittelten Volumenangaben des Temporallappens und des Gyrus temporalis superior in Milliliter wurden bei der auswertenden Betrachtung ins Verhältnis zum jeweiligen ebenfalls in Milliliter angegebenen Gesamthirnvolumen gesetzt. Durch die Multiplikation mit dem Faktor 100 ergab sich eine Darstellung der Ergebnisse in Prozent.

$$x = \frac{V_{\text{Hirnstruktur}} (\text{ml})}{V_{\text{Gesamthirn}} (\text{ml})} \times 100\%$$

### 3.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Studie erfolgte unter Zuhilfenahme der Software SPSS für MS Windows Version 10.0.

Aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs wurden verschiedene Varianten nichtparametrischer Tests zur statistischen Analyse genutzt. Der Vergleich der einzelnen Strukturen zwischen den jeweiligen Gruppen wurde durch den Mann-Whitney-U-Test realisiert, bei Vergleichen innerhalb einer Gruppe wendeten wir den Vorzeichen-Test an.

Das Signifikanzniveau als Ausdruck der Irrtumswahrscheinlichkeit betrug dabei 5 %.

Um Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß von Volumenveränderungen und diversen Parallelisierungskriterien wie Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer zu erfassen, wurde die Produkt-Moment-Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt.

Zur graphischen Darstellung wurden Boxplots und Streudiagramme ausgewählt, zur Fehleranalyse fanden Ausreißer-Boxplots Anwendung. Hierbei werden Extremwerte außerhalb der Quantil-Boxen angezeigt.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. Demographische und klinische Daten

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 12 schizophrene Kinder und Jugendliche, 25 Risikoprobanden und 26 Kontrollen untersucht. Zur weiteren Beschreibung der einzelnen Gruppen werden einige demographische und somatische Daten in Tabelle 4.1. dargestellt.

**Tabelle 4.1:** Demographische und somatische Daten der Untersuchungsgruppen

		Patienten	Risikoprobanden	Kontrollen
<b>Geschlecht</b>	männlich	8	9	8
	weiblich	4	16	18
<b>Alter in Jahren</b>		17,8 (SD 2,1)	16,4 (SD 2,0)	16,7 (SD 1,9)
<b>Händigkeit</b>	rechts	9	20	21
	links	1	2	2 = ambidexter
	Keine Angaben	2	3	3
<b>Geburtsverlauf</b>	Spontangeburt	7	12	16
	Komplikation	4	6	6
	Keine Angaben	1	7	4

Die Patientengruppe ließ sich ferner durch zusätzliche krankheitsspezifische Daten charakterisieren. Neben mittlerem Ersterkrankungsalter (**16,8 ± 2,0** Jahren) und mittlerer Erkrankungsdauer (**15,7 ± 21,7** Monate) wurden SANS und SAPS zur Darstellung der psychopathologischen Querschnittssymptomatik durchgeführt. Diese unterstreichen mit durchschnittlich **77,8 ± 41,9** beziehungsweise **41,8 ± 37,8** Punkten das Ausmaß der schizophrenen Störung. Des Weiteren wurden alle Patienten mit Neuroleptika therapiert.

Da sowohl das Alter als auch das Geschlecht für die Hirnmorphologie eine entscheidende Rolle spielen, wurde zwischen den einzelnen Gruppen ein Mann-Whitney-U-Test auf Gleichheit der mittleren Ränge durchgeführt, der weder einen signifikanten Altersunterschied noch eine signifikante Abweichung der Geschlechtsverteilung und der Händigkeit zwischen Patienten und Risikoprobanden beziehungsweise der Kontrollgruppe zeigte (Tabelle 4.2). Somit war die Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben.



**Tabelle 4.2:** Mann-Whitney-U-Test auf Gleichheit der mittleren Ränge

	Patienten vs. Kontrollen	Patienten vs. Risikoprobanden	Risikoprobanden vs. Kontrollen
Geschlecht	0,081	0,142	0,695
Alter	0,137	0,077	0,533
Händigkeit	0,954	0,984	0,963

\* signifikante Unterschiede auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,05$

## 4.2 Volumetrische Befunde

### 4.2.1 Vergleich volumetrischer Befunde von schizophrenen Kindern und Jugendlichen, Risikoprobanden und Kontrollpersonen

Zur vergleichbaren Darstellung der Temporallappenstrukturen wurden die Volumina des Lobus temporalis beziehungsweise des Gyrus temporalis superior mit dem jeweiligen Gesamthirnvolumen in Bezug gesetzt. Die folgenden Größen sind demzufolge um das Gesamthirnvolumen korrigierte Volumina, angegeben in Prozent.

#### 4.2.1.1 Lobus temporalis

Der Median der relativen Volumina des Lobus temporalis wird in der Tabelle 4.3 seitengetrennt dargestellt, Einzelwerte sind im Anhang aufgelistet. Sowohl zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe als auch zwischen Patienten und Verwandten (Risikogruppe) konnte ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten größerer Volumina der schizophrenen Patienten aufgezeigt werden. Bei letzterem Vergleich traf dies auf den linken Temporallappen zu (Tabelle 4.4 und Abbildung 4.1, 4.2).

#### 4.2.1.2 Gyrus temporalis superior

Der Gyrus temporalis superior zeigte linksseitig keine signifikanten Gruppenunterschiede. Zwischen der Verwandten- und der Kontrollgruppe war rechtsseitig ein signifikanter Zusammenhang im Sinne eines größeren Volumens in der Risikogruppe zu beobachten (Tabelle 4.4 und Abbildung 4.3, 4.4) Zur Betrachtung des Medians der einzelnen Relativvolumina beziehungsweise der Einzelwerte wird auf Tabelle 4.3 und Tabelle A1-3 im Anhang verwiesen.

**Tabelle 4. 3:** Median des relativen Volumenanteils der beobachteten Strukturen für alle Untersuchungsgruppen in Prozent

	TL li	TL re	GTS li	GTS re
Patienten	<b>5,91</b> Q 0,546	<b>5,83</b> Q 0,558	<b>1,44</b> Q 0,152	<b>1,64</b> Q 0,239
Risikoprobanden	<b>5,31</b> Q 0,376	<b>5,59</b> Q 0,312	<b>1,32</b> Q 0,085	<b>1,65</b> Q 0,149
Kontrollen	<b>5,10</b> Q 0,415	<b>5,23</b> Q 0,466	<b>1,34</b> Q 0,121	<b>1,40</b> Q 0,256

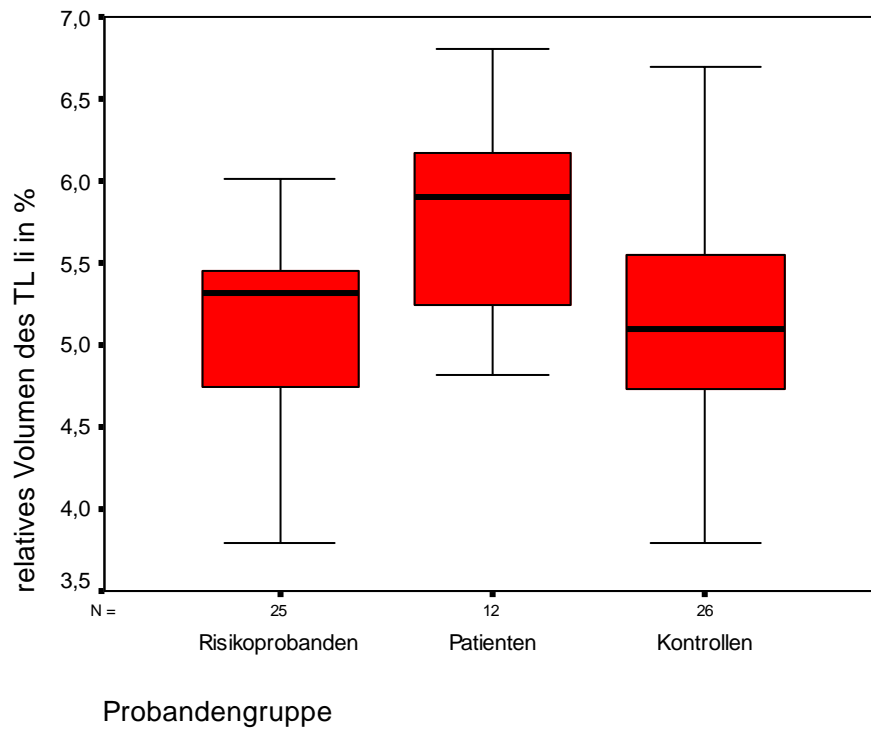
Mittlerer Quartilabstand  $Q = \frac{Q_{75} - Q_{25}}{2}$

**Tabelle 4.4:** Ergebnisse des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Tests – Überprüfung von Abhängigkeiten der Hirnvolumina von der Gruppenzugehörigkeit

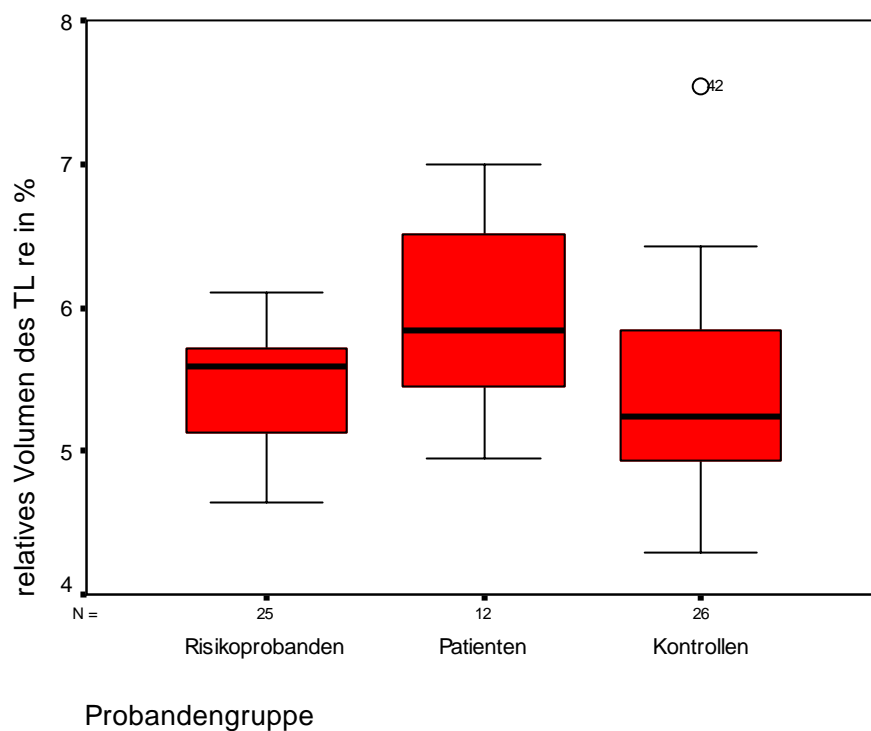
	TL li	TL re	GTS li	GTS re
Patienten vs. Kontrollen	<b>0,003**</b>	<b>0,015*</b>	0,343	0,121
Patienten vs. Risikoprobanden	<b>0,002**</b>	0,077	0,215	0,761
Risikoprobanden vs. Kontrollen	0,806	0,624	1,000	<b>0,002**</b>

\* signifikante Unterschiede auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,05$

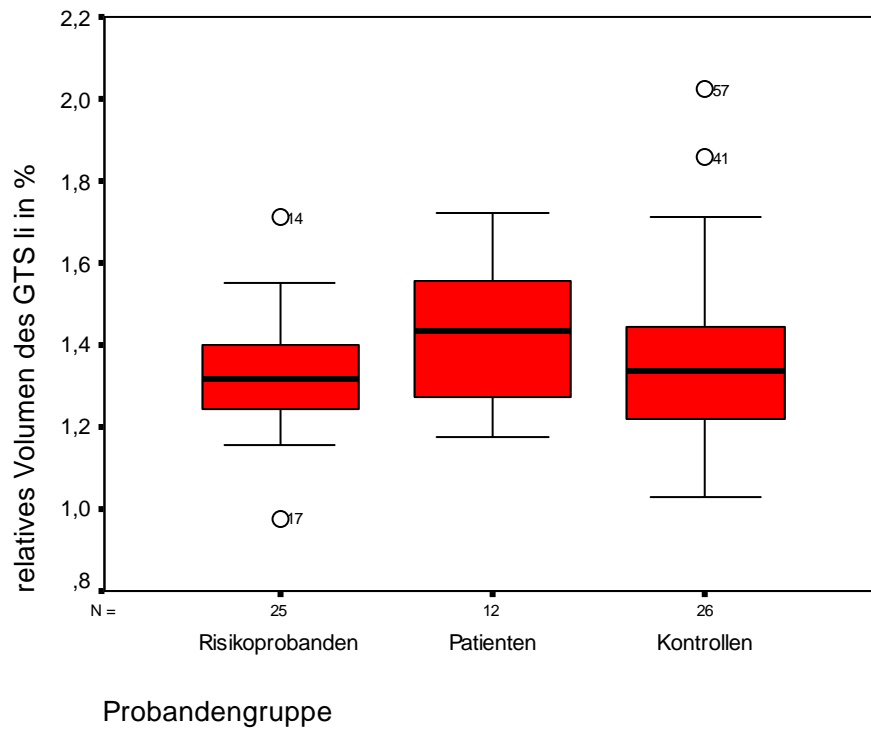
\*\* sehr signifikante Unterschiede auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,01$



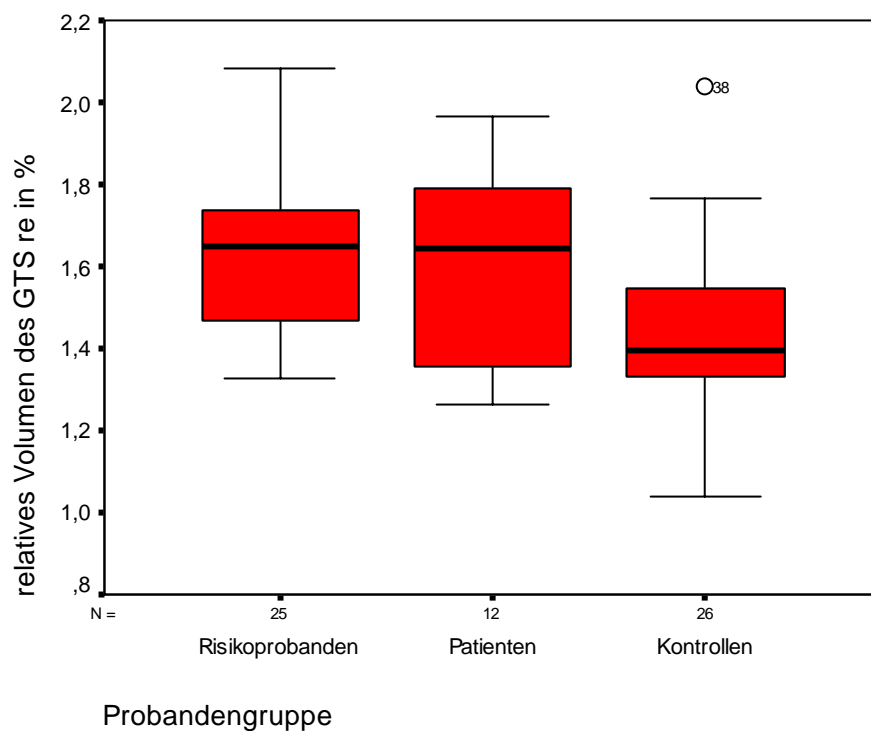
**Abbildung 4.1:** Boxplot zur Darstellung der Volumina des linken Temporallappens für Risikoprobanden, Patienten und Kontrollen



**Abbildung 4.2:** Boxplot zur Darstellung der Volumina des rechten Temporallappens für Risikoprobanden, Patienten und Kontrollen



**Abbildung 4.3:** Boxplot zur Darstellung der Volumina des linken Gyrus temporalis superior für Risikoprobanden, Patienten und Kontrollen



**Abbildung 4.4:** Boxplot zur Darstellung der Volumina des rechten Gyrus temporalis superior für Risikoprobanden, Patienten und Kontrollen

#### 4.2.1.3 Seitenvergleich

Bei der seitengetrennten Betrachtung der Strukturen fiel bei den meisten Probanden ein volumetrischer Seitenunterschied zugunsten der rechten Hemisphäre auf. Zur statistischen Sicherung wurde der nichtparametrische Vorzeichen-Test durchgeführt (Tabelle 4.5 und Abbildung 4.5, 4.6). Ein signifikantes Ergebnis ließ sich im Gyrus temporalis superior sowohl in der Patientengruppe als auch in der Risikogruppe nachweisen. Für den Temporallappen zeigten die untersuchten Kontrollen sowie die Verwandtengruppe einen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Hemisphären im Sinne einer rechts-größer-links-Asymmetrie. Der Seitenvergleich der zu untersuchenden Strukturen für die Gesamtstichprobe zeigte für beide Strukturen höchstsignifikante Zusammenhänge; ebenfalls zugunsten einer Rechtshemisphärendominanz.

**Tabelle 4.5:** Ergebnisse des Vorzeichen-Tests zum Nachweis signifikanter Seitendifferenzen

	TL li vs. TL re	GTS li vs. GTS re
alle Gruppen	<b>0,000***</b>	<b>0,000***</b>
Patienten	0,774	<b>0,006**</b>
Risikoprobanden	<b>0,040*</b>	<b>0,000*</b>
Kontrollen	<b>0,015*</b>	0,078

\* signifikante Unterschiede auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,05$

\*\* sehr signifikante Unterschiede auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,01$

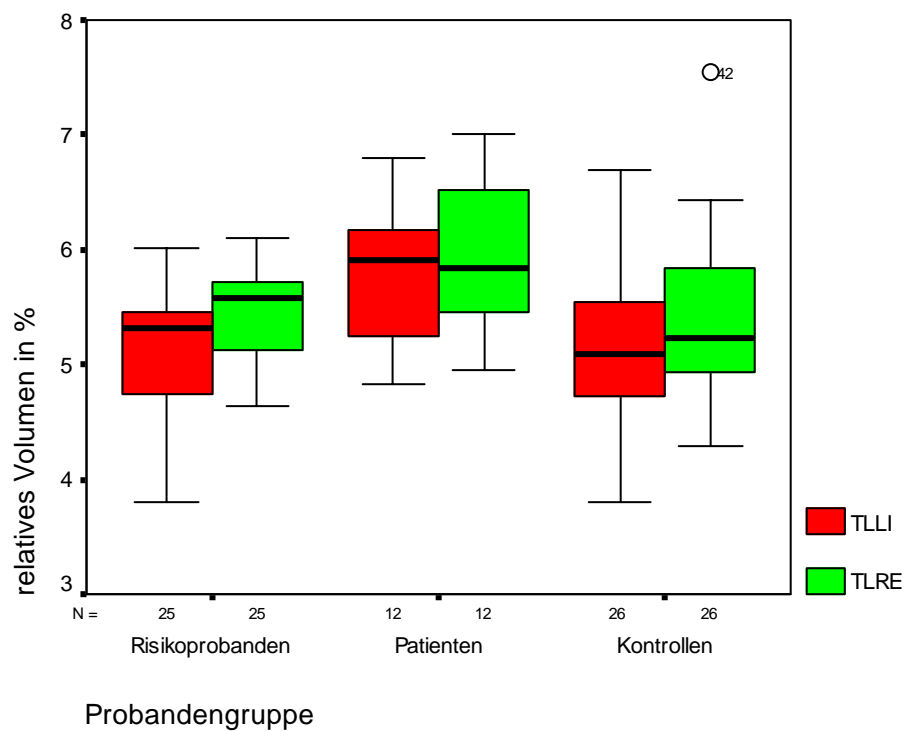
\*\*\* höchst signifikante Unterschiede auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,001$

Der Vergleich der Seitendifferenzen zwischen den Gruppen (Tabelle 4.6) verdeutlichte, dass ein signifikantes Ergebnis im Bereich des Gyrus temporalis superior zwischen der Risiko- und der Kontrollgruppe zugunsten einer höheren Differenz in der Risikogruppe besteht. Somit lag im Vergleich zur beobachteten Kontrollgruppe bei den untersuchten Risikoprobanden eine signifikant ausgeprägtere rechts-größer-links-Asymmetrie vor ( $p=0,006$ ).

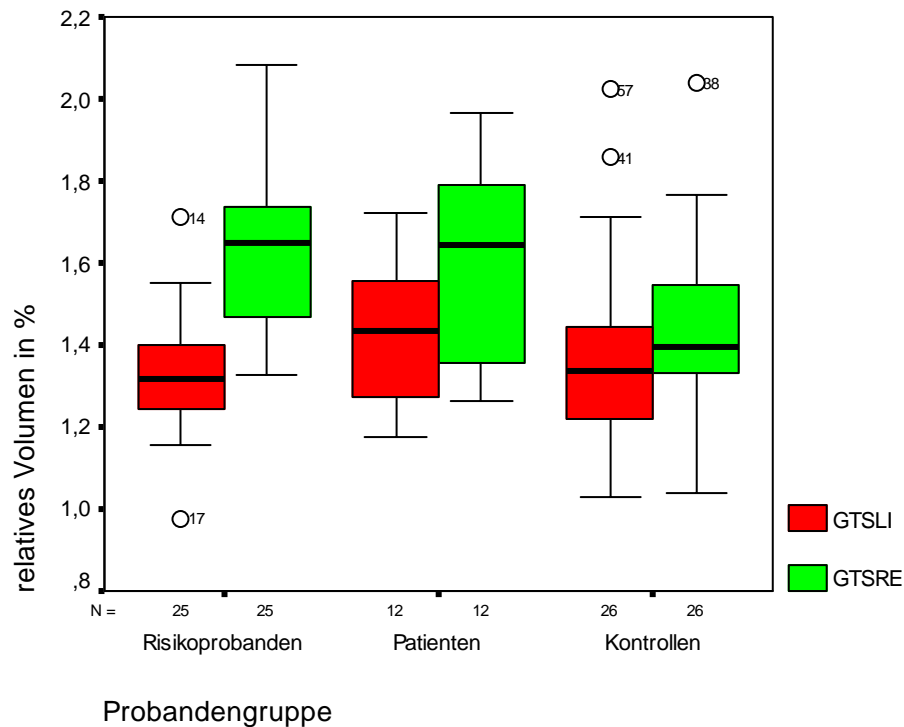
**Tabelle 4.6:** Ergebnis des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Tests. Nachweis der Abhängigkeit des Ausmaßes der Seitendifferenzen von der Gruppenzugehörigkeit

	TL re - TL li	GTS re - GTS li
Patienten vs. Kontrollen	0,411	0,545
Patienten vs. Risikoprobanden	0,267	0,950
Risikoprobanden vs. Kontrollen	0,727	<b>0,006**</b>

\*\* sehr signifikante Unterschiede auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,01$



**Abbildung 4.5:** Darstellung der Seitendifferenzen zwischen rechter und linker Hemisphäre für den Temporallappen



**Abbildung 4.6:** Darstellung der Seitendifferenzen zwischen rechter und linker Hemisphäre für den Gyrus temporalis superior

#### 4.2.2 Korrelation des erhobenen Volumens mit Geschlecht, Alter, Händigkeit und somatischen Variablen

Tabelle 4.7 zeigt anhand einer Produkt-Moment-Korrelation nach Spearman die Beziehung zwischen den untersuchten Strukturen (Temporallappen rechts, links; Gyrus temporalis superior rechts, links) und Größen wie Geschlecht, Alter, Händigkeit und Geburtskomplikationen.

Bei Analyse der vorliegenden Daten konnten signifikante Korrelationen zwischen Volumina und Geschlecht im Sinne größerer Volumina beim männlichen Geschlecht nachgewiesen werden. Beziehungen mit anderen Parametern wurden nicht festgestellt.

**Tabelle 4.7:** Produkt-Moment-Korrelation nach Spearman für Zusammenhänge zwischen volumetrischen Ergebnissen und Alter, Geschlecht, Händigkeit sowie Geburtsomplikationen

	TL li	TL re	GTS li	GTS re
<b>Geschlecht</b>	<b>r=-0,492***</b> <b>p= 0,000</b>	<b>r=- 0,369**</b> <b>p= 0,003</b>	<b>r=-0,299*</b> <b>p= 0,017</b>	<b>r=-0,378**</b> <b>p= 0,002</b>
<b>Alter</b>	r= 0,143 p= 0,263	r= 0,030 p= 0,817	r=-0,052 p= 0,685	r= 0,086 p= 0,505
<b>Händigkeit</b>	r=-0,028 p= 0,840	r=-0,108 p= 0,434	r= 0,016 p= 0,908	r=-0,052 p= 0,707
<b>Geburtsverlauf</b>	r= 0,063 p= 0,660	r= 0,253 p= 0,074	r= 0,004 p= 0,976	r= 0,258 p= 0,067

\* signifikante Unterschiede auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,05$

\*\* sehr signifikante Unterschiede auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,01$

\*\*\* höchst signifikante Unterschiede auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,001$

Im nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test wurde im Folgenden der Zusammenhang von Geschlecht und Temporallappenvolumina auch in den einzelnen Untersuchungsgruppen betrachtet. Dabei konnten signifikant größere temporale Volumina neben der Gesamtstichprobe in der Patienten- (GTS re) und in der Verwandtengruppe (TL li, TL re, GTS re) beobachtet werden. (Tabelle 4.8/9 und Abbildung 4.7-4.10).



**Tabelle 4.8:** Median des relativen Volumenanteils der untersuchten Strukturen getrennt nach Geschlecht

	TL li		TL re		GTS li		GTS re	
	m	w	m	w	m	w	m	w
Gesamt	<b>5,61</b> Q 0,320	<b>4,99</b> Q 0,370	<b>5,69</b> Q 0,346	<b>5,27</b> Q 0,380	<b>1,41</b> Q 0,121	<b>1,30</b> Q 0,090	<b>1,70</b> Q 0,142	<b>1,45</b> Q 0,144
Patienten	<b>5,98</b> Q 0,341	<b>5,38</b> Q 0,826	<b>6,12</b> Q 0,618	<b>5,46</b> Q 0,535	<b>1,50</b> Q 0,175	<b>1,29</b> Q 0,159	<b>1,73</b> Q 0,159	<b>1,36</b> Q 0,146
Risiko- probanden	<b>5,61</b> Q 0,311	<b>5,07</b> Q 0,524	<b>5,69</b> Q 0,226	<b>5,28</b> Q 0,403	<b>1,31</b> Q 0,127	<b>1,32</b> Q 0,074	<b>1,74</b> Q 0,128	<b>1,55</b> Q 0,122
Kontrollen	<b>5,44</b> Q 0,455	<b>4,87</b> Q 0,389	<b>5,53</b> Q 0,469	<b>5,22</b> Q 0,447	<b>1,41</b> Q 0,086	<b>1,26</b> Q 0,114	<b>1,52</b> Q 0,193	<b>1,37</b> Q 0,122

**Tabelle 4.9:** Ergebnisse des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Tests – Abhängigkeit temporaler Volumina vom Geschlecht unterteilt nach Probandengruppen

	TL li	TL re	GTS li	GTS re
Gesamt	<b>0,000*</b>	<b>0,004*</b>	<b>0,019*</b>	<b>0,003*</b>
Patienten	0,368	0,283	0,368	<b>0,048*</b>
Risikoprobanden	<b>0,004*</b>	<b>0,049*</b>	0,760	<b>0,043*</b>
Kontrollen	0,054	0,261	0,090	0,261

\* signifikante Unterschiede auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,05$

Aussagen zu geschlechtsspezifischer TL-Veränderungen werden in den Tabellen 4.10 a) und b) aufgezeigt. Hierbei zeigen sich geschlechtsabhängige volumetrische Veränderungen im GTS rechts beim weiblichen Geschlecht und im TL links beim den männlichen Probanden. Die Volumenvergrößerung erreichte statistische Signifikanz zwischen Risikoprobanden und Kontrollen beim weiblichen und zwischen Patienten und Risikoprobanden beim männlichen Geschlecht.

**Tabelle 4.10:** Ergebnisse des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Tests. Geschlechtsspezifische Abhängigkeiten der Hirnvolumina von der Gruppenzugehörigkeit

a) männlich

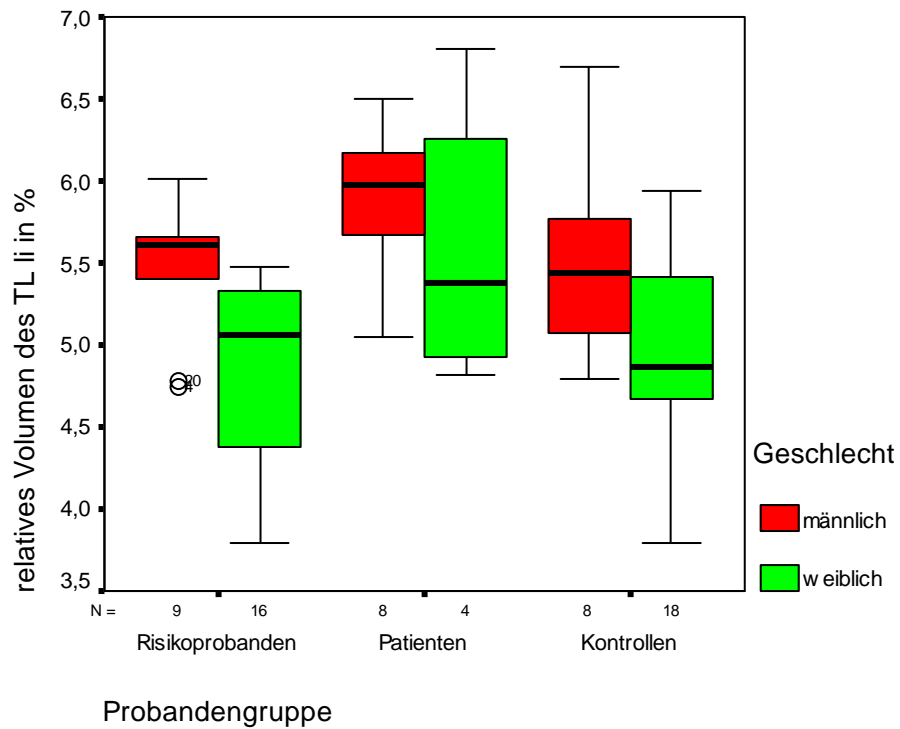
	TL li	TL re	GTS li	GTS re
Patienten vs. Kontrollen	0,161	0,234	0,721	0,130
Patienten vs. Risikoprobanden	<b>0,036*</b>	0,236	0,277	0,815
Risikoprobanden vs. Kontrollen	0,815	0,673	0,277	0,074

\* signifikante Unterschiede auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,05$

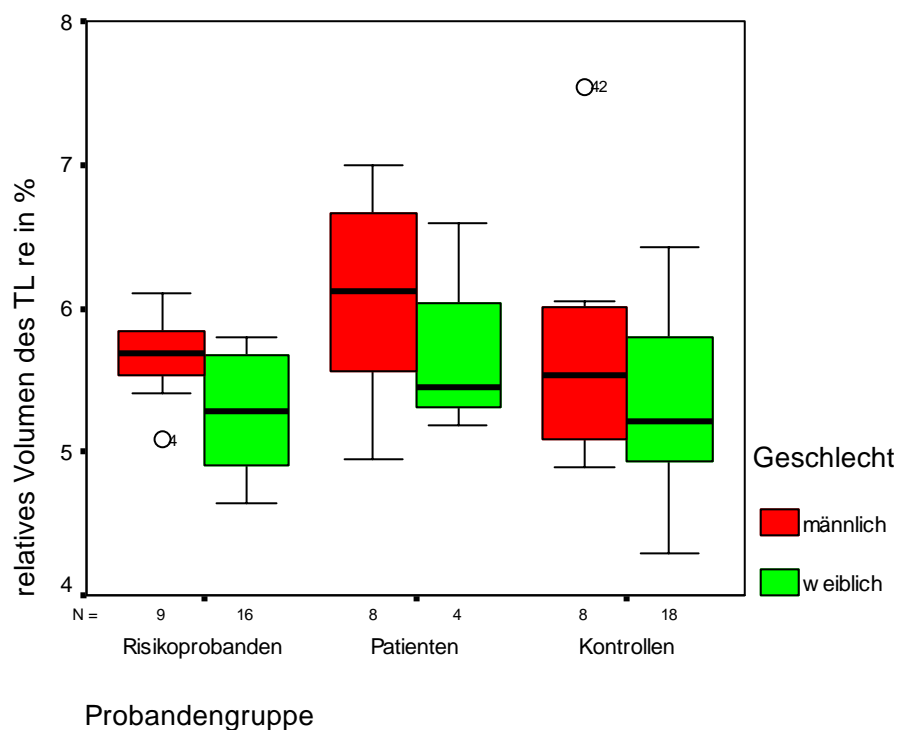
b) weiblich

	TL li	TL re	GTS li	GTS re
Patienten vs. Kontrollen	0,141	0,227	0,902	0,902
Patienten vs. Risikoprobanden	0,178	0,494	0,750	0,050
Risikoprobanden vs. Kontrollen	0,597	0,932	0,422	<b>0,006**</b>

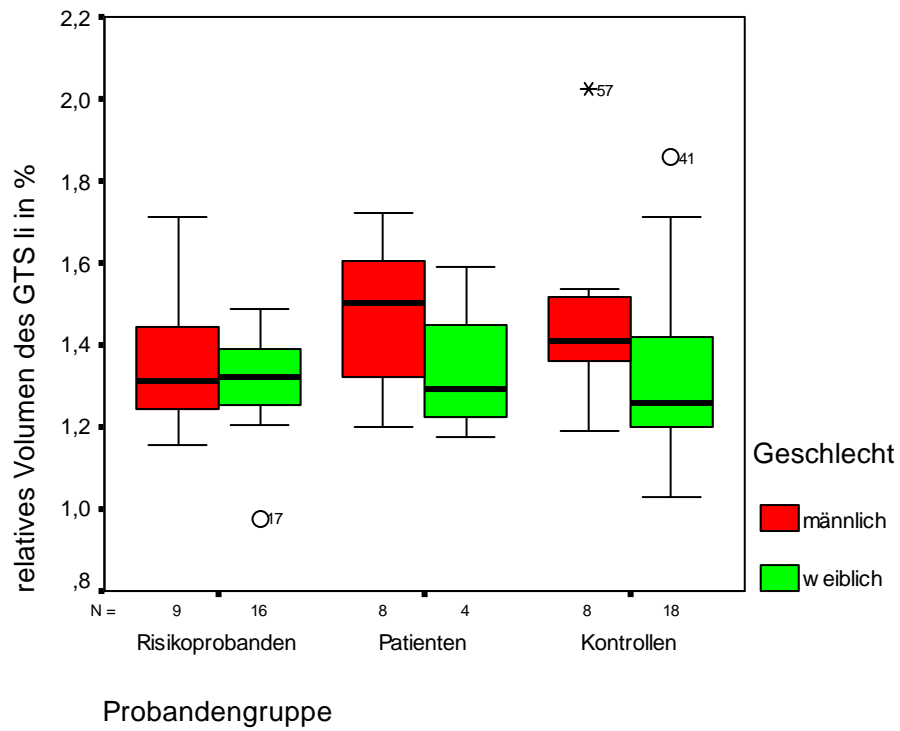
\*\* sehr signifikante Unterschiede auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,01$



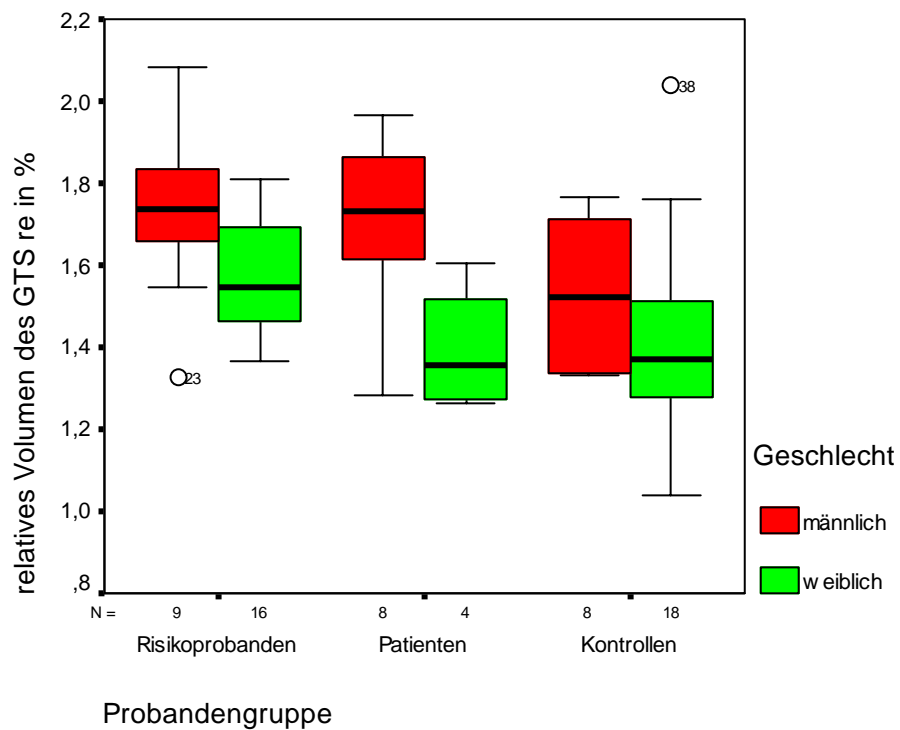
**Abbildung 4.7:** Boxplot zur geschlechtergetrennten Darstellung der Volumina des linken Temporallappens



**Abbildung 4.8:** Boxplot zur geschlechtergetrennten Darstellung der Volumina des rechten Temporallappens



**Abbildung 4.9:** Boxplot zur geschlechtergetrennten Darstellung der Volumina des linken Gyrus temporalis superior



**Abbildung 4.10:** Boxplot zur geschlechtergetrennten Darstellung der Volumina des rechten Gyrus temporalis superior

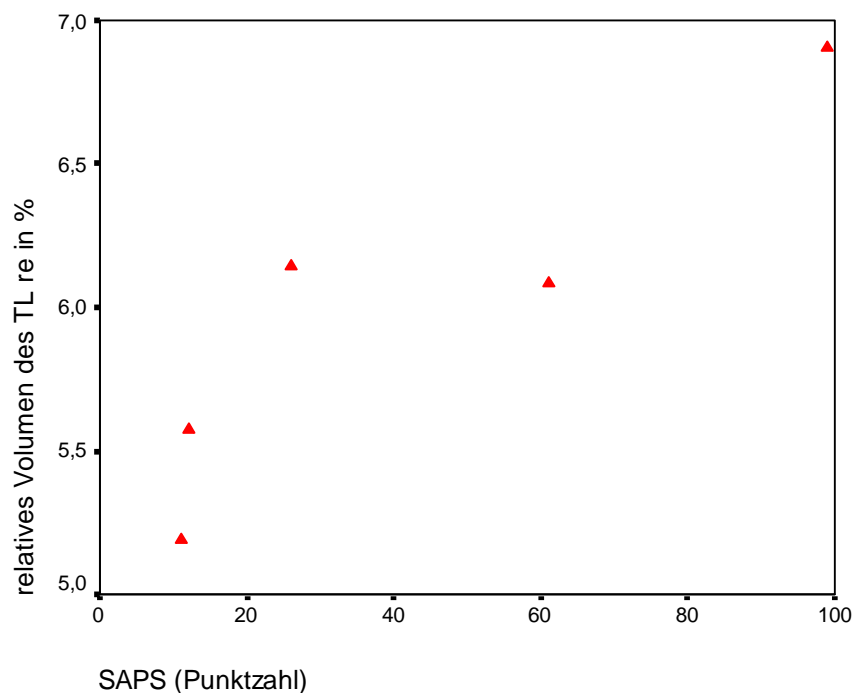
### 4.2.3 Zusammenhang volumetrischer Ergebnisse der Patienten mit Erkrankungsdauer, SANS und SAPS

In Tabelle 4.11 wird die Korrelation zwischen den Temporallappenvolumina der schizophrenen Patienten und krankheitsspezifischen Parametern dargestellt. Dabei konnte ein Zusammenhang von rechtem TL und der SAPS gezeigt werden (Abbildung 4.11). Signifikante Korrelationen zwischen den Volumina und anderen krankheitsbezogenen Variablen bestanden nicht.

**Tabelle 4.11:** Produkt-Moment-Korrelation nach Spearman für Zusammenhänge zwischen Strukturvolumina und krankheitsspezifischen Parametern

	TL li	TL re	GTS li	GTS re
Erkrankungsdauer	r=-0,294 p= 0,381	r=-0,541 p= 0,085	r=-0,037 p= 0,915	r= 0,101 p= 0,768
SANS	r=-0,600 p= 0,285	r= 0,300 p= 0,624	r= 0,300 p= 0,624	r= 0,700 p= 0,188
SAPS	r= 0,000 p=1,000	<b>r= 0,900*</b> <b>p= 0,037</b>	r=-0,100 p= 0,873	r= 0,500 p= 0,391

\* signifikante Unterschiede auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,05$



**Abbildung 4.11:** Zusammenhang von rechtem Temporallappenvolumen und SAPS

### 4.3 Ausreißeranalyse

Zur Identifizierung von Extremwerten erfolgte eine Ausreißeranalyse mit Hilfe von Ausreißer-Boxplots (siehe Abbildung 4.1-4.4). Dabei befanden sich die vom überwiegenden Rest der Daten abweichenden Werte außerhalb der Quantil-Boxen. Ob es sich hierbei um Datenfehler oder reale Phänomene handelt ist unklar.

### 4.4 Interraterreliabilität

Bei der Bestimmung der Interraterreliabilität durch zwei unabhängige Rater erfolgten bei allen vermessenen Strukturen jeweils 16 Doppelbestimmungen beziehungsweise bei der Vermessung des Gesamthirnvolumens 11 Doppelbestimmungen. Der Interclass-Korrelations-Koeffizient lag dabei regelmäßig über 0,90 bzw. 0,92 und erfüllte damit die vorgegebenen Bedingungen (Tabelle 4.12).

**Tabelle 4.12:** Interclass-Korrelationskoeffizienten zur Darstellung der Interraterreliabilität

TL rechts	0,9585
TL links	0,9737
GTS rechts	0,9405
GTS links	0,9801
Gesamthirnvolumen	0,9271

## **5. DISKUSSION**

Nachdem es durch die Entwicklung nichtinvasiver Methoden zur Erfassung von strukturellen Hirnveränderungen möglich geworden ist, bei erwachsenen Schizophrenen in großem Umfang hirnmorphologische Veränderungen nachzuweisen, rückt der Blickpunkt des Interesses auch auf die Schizophrenie des Kindes- und Jugendalters. Die frühe Manifestation macht diese Subpopulation für die ätiologische Erforschung der Schizophrenie besonders interessant. Doch vor allem die ungünstige Prognose der schizophrenen Manifestation im Kindes- und Jugendalter verlangt nach neuen Erkenntnissen.

Im Rahmen der Risikoforschung ist es gelungen, strukturelle Hirnveränderungen, wie sie bei Schizophrenen auftreten, ebenfalls bei deren nicht betroffenen Verwandten nachzuweisen. Einige Wissenschaftler schließen daraus auf die Möglichkeit, strukturelle Veränderungen als endophänotypischen Risikomarker im Sinne der Prävention und Intervention zu etablieren.

Am Beispiel des Temporallappens (TL) sowie des Gyrus temporalis superior (GTS), deren physiologische und pathologische Funktionen in Form von Halluzinationen, Wortfindungsstörungen und inhaltlichen Denkstörungen die Hauptsymptomatik der Schizophrenie mitbestimmen, wurde in dieser Studie dieses Thema aufgegriffen und volumetrische Untersuchungen bei Patienten, Risikoprobanden und Kontrollen durchgeführt.

### **5.1 Volumetrische Befunde**

#### **5.1.1 Patienten versus Kontrollen**

In der vorliegenden Studie konnte nach Korrektur der jeweiligen Größen mit dem Gesamthirnvolumen ein Größenunterschied im Temporallappen festgestellt werden. Entgegen der Annahme, dass es sich bei den strukturellen Veränderungen, wie bei schizophrenen Erwachsenen nachgewiesen (Shenton et al. 2001, McCarley et al. 1999), um eine Volumenreduktion handelt, wurden für die Patientengruppe signifikant größere Volumina eruiert als für die gesunde

Kontrollgruppe. Der Gyrus temporalis superior zeigte hingegen keine Volumendifferenz zwischen den untersuchten Gruppen.

In der Literatur wird von neuroanatomischen Veränderungen bei Schizophrenie im Erwachsenenalter ausgegangen. Im Gegensatz zu den meisten Publikationen, welche über temporale Volumenverminderingen im Erwachsenenalter berichteten (Sanfilipo et al. 1999, Gur et al. 1998, Marsh et al. 1997, Andreasen et al. 1994, DeLisi et al. 1991), konnten Jacobsen et al. 1996 ebenso wie in dieser Studie eine Volumenvergrößerung des **Temporallappens** bei Childhood-onset-schizophrenia nachweisen. Nach Ausschluss möglicher externer Einflussfaktoren, wie der angewandten Neuroleptikatherapie als Ursache für die Volumenvergrößerung, vermuteten diese, dass die ungewöhnlichen Befunde einzigartig für die kindliche Schizophrenie sein könnten. Sie gingen davon aus, dass Temporallappenstrukturen von Patienten mit COS von Prozessen, welche für die Verminderung anderer Hirnstrukturen verantwortlich gemacht werden, ausgeschlossen sind. Dabei wurde die Volumenvergrößerung auch als sekundäre Reaktion auf die primäre Hypoplasie benachbarter Strukturen gewertet (Mehler und Warnke 2002). Die Volumenveränderung im Verlauf betrachtend, führte die gleiche Forschungsgruppe im Jahre 1998 eine erneute Messung der im Vorfeld untersuchten Patienten durch. Sie kam nicht nur zu dem Ergebnis, dass der rechte Temporallappen bei den schizophrenen Patienten eine stärkere Volumenreduktion erfährt als bei den Kontrollen, sondern wies auch nach, dass Temporallappenstrukturen im Verhältnis zum Gesamthirnvolumen ebenfalls stärker vermindert sind. Somit schränkten sie ihre einstige Hypothese insoweit ein, dass zwar anfänglich ein Ausschluss der Temporallappenstrukturen von volumenreduzierenden Prozessen existiert, letztendlich aber eine Volumenreduktion zu verzeichnen ist. Rapoport et al. verwiesen 1999 ebenfalls auf eine progressive Volumenreduktion von Temporallappenstrukturen bei COS im Verlauf der Adoleszenz. Damit unterstützten sie wie Sporn et al. 2003 das Konzept, die Schizophrenie als progressive neuronale Entwicklungsstörung zu betrachten, welche frühe und späte Deviationen aufweist. Levitt et al. 2001 wiesen einen, im Vergleich zur Literatur der Schizophrenie im Erwachsenenalter, ungewöhnlichen Befund vergrößerter medialer Temporallappenstrukturen (Amygdala) bei Schizophrenie des Kindes- und Jugendalters nach. Dieser Befund unterstützte die These Jacobsens (Jacobsen et al. 1998) von einem initialen



Ausschluss temporaler Regionen von Volumenreduktionen bei COS. In diesem Zusammenhang demonstrierten Thompson et al. 2001, im Rahmen ihrer Langzeitstudie, dass der Substanzverlust des grauen Marks bei Schizophrenie einer Dynamik unterworfen ist und sich nach einer bestimmten Reihenfolge, beginnend in der Parietalregion, über den Frontallappen sowie den dorsolateralen Präfrontalkortex bis zum Temporallappen, vollzieht. Daraus wurde ersichtlich, dass der TL und GTS später als andere Regionen bei COS einem Strukturwandel ausgesetzt und kortikale Volumenreduktionen erst im Verlauf zu erwarten sind. Hemmingsen et al. 1999 schlugen eine Veränderung des kortikalen Netzwerks im Sinne einer vermehrten Neuronendichte als Ursache volumetrischer Größenzunahme bei EOS vor. Dieser sollte auf einem Gendefekt beruhen, welcher eine gestörte Synthese von Wachstumsfaktoren verursacht und gleichzeitig für eine gestörte neuronale Vernetzung während der Entwicklung im Sinne sprachlicher Defizite verantwortlich gemacht wird (DeLisi 1997). Howard et al. 1992 stellten in einer CT-Studie dar, dass Patienten mit Symptomen des 1. Ranges nach Schneider im Vergleich zu Patienten mit differierender Symptomatik eine verminderte kortikale Atrophie zeigten. Sie bezogen sich dabei auf Jacobi et al. 1980, die bei der Untersuchung der senilen Demenz auf eine negative Korrelation zwischen kortikaler Atrophie und paranoiden Symptomen hinwiesen.

Kumra et al. 2000 sowie Nicolson et al. 1999 konnten keine Temporallappenveränderungen bei Patienten mit COS feststellen, obwohl bei Betrachtung der korrigierten Volumina ein ebenfalls, wenn auch nicht signifikant, größeres Volumen bei den untersuchten Patienten auffiel. Eine Volumenreduktion des Temporallappens im Kindesalter konnte lediglich bei schizophrenen „Spektrumserkrankungen“ nachgewiesen werden (Yeo et al. 1997).

Insgesamt stehen die Ergebnisse dieser Studie im Widerspruch zu Resultaten volumetrischer Untersuchungen schizophrener Erwachsener, die Volumenreduktionen in temporalen Strukturen aufweisen. Obwohl die Anzahl volumetrischer Studien bei COS begrenzt ist, wird eine Tendenz zu größeren Volumina bei juveniler Schizophrenie deutlich. Die vorliegenden Ergebnisse werden dadurch bestärkt. Die Volumenvergrößerung des TL in dieser Studie ist im Sinne eines initialen Ausschlusses temporaler Strukturen bei COS von Reduktionsprozessen zu werten, der einerseits durch die zeitlich-regionale Abhängigkeit von cerebralen Umbauvorgängen bei Schizophrenie begründet sein

kann, jedoch auch durch eine Störung neuronaler und kortikaler Organisation während der Hirnentwicklung. Dies bestärkt am ehesten eine die Hirnentwicklung beeinflussende Genese schizophrener Störung im Sinne der „neurodevelopmental“-Hypothese. Jedoch kann der Einfluss degenerativer Prozesse nicht ausgeschlossen werden. Da diese Studie keine longitudinale Betrachtung der Untersuchungsgruppen beinhaltete, können Aussagen zu möglichen Volumenveränderungen im Verlauf nicht getroffen werden. Jedoch muss man eine Progression kortikaler Veränderungen im Sinne einer Volumenreduktion und somit die Theorie von Schizophrenie als progressive neuronale Entwicklungsstörung berücksichtigen. Zeigt doch die Literatur eine mehrheitliche Volumenreduktion temporaler Strukturen im Erwachsenenalter auf. Es scheint in diesem Zusammenhang sinnvoll, Volumenalterationen bei COS im Rahmen von Longitudinalstudien zu beobachten.

Das Fehlen einer Volumenalteration im **Gyrus temporalis superior** zwischen Patienten und Kontrollen ordnet sich in die Reihe der Studien ein, die ebenfalls keinen relevanten morphologischen Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen aufzeigen konnten. Für die Schizophrenie des Erwachsenenalters sind Kulynych et al. 1996, Vita et al. 1995 und Woodruff et al. 1997 zu nennen, für die COS lediglich Kumra et al. 2000. Jacobsen et al. 1996 berichteten hingegen von einer bilateral vergrößerten oberen Temporallappenwindung bei kindlicher Schizophrenie. Taylor et al. 2005 beschrieben eine Vergrößerung des GTS posterior bei COS, wobei dafür vor allem die weiße Substanz verantwortlich gemacht wird. Matsumoto et al. 2001 berichteten von Volumenreduktionen.

Die Untersuchung des Gyrus temporalis superior ist, seitdem Shenton et al. 1992 und Barta et al. 1990 diesen mit Halluzinationen und Denkstörungen in Verbindung brachten, ein fester Bestandteil der Schizophrenieforschung. Obwohl die Volumenreduktion vermehrt bestätigt wurde, kann in der vorliegenden Studie kein signifikanter Volumenunterschied zwischen Patienten und Kontrollen verzeichnet werden.

Ein zu berücksichtigender Aspekt für das Fehlen struktureller Unterschiede sind methodische Ursachen. Die neuroanatomische Grenzsetzung spielt dabei eine große Rolle. Weiterhin zeigten Shenton et al. 2001 in ihrem Review, dass für die volumetrische Untersuchung des GTS eine Differenzierung

von grauer und weißer Substanz von Bedeutung ist. Während bei separater Betrachtung in allen 15 untersuchten Studien eine Volumenreduktion im grauen Mark gezeigt wurde, war eine Volumenreduktion bei der Zusammenfassung von grauer und weißer Substanz nur bei 10 von 15 Studien nachweisbar. Die separate Vermessung der grauen Substanz des GTS kam in dieser Studie nicht zum Tragen. Dies stellt möglicherweise die Ursache für das Fehlen morphologischer Veränderungen dar.

Geleitet von der Annahme, dass lediglich bestimmte Anteile des GTS bei Schizophrenen Veränderungen aufweisen, untersuchten einige Studien anteriore und posteriore Anteile der oberen Temporallappenwindung getrennt voneinander. Vor allem der posteriore Anteil, welcher das Planum temporale einschließt, war dabei von besonderem Interesse. Hirayasu et al. 2000, Kwon et al. 1999 und Barta et al. 1997 berichteten von Verkleinerungen, jedoch wurden auch in diesem Gebiet negative Befunde verzeichnet (Kleinschmidt et al. 1994, Kulynych et al. 1995). Taylor et al. 2005 zeigten Volumenvergrößerungen des GTS posterior bei COS. Die Volumetrie differenzierter Regionen des GTS wurde in dieser Studie nicht realisiert, so dass möglicherweise bestehende Veränderungen spezifischer Regionen nicht erfasst werden konnten.

Die Kenntnis von einem antipsychotischen Effekt auf die Hirnmorphologie, welcher bisher vor allem für das Striatum beziehungsweise die Basalganglien vermutet wurde, lassen sich theoretisch auch auf den Gyrus temporalis superior anwenden, da dieser durch die Expression hoch differenzierter Dopamin D2 Rezeptoren gekennzeichnet ist (Matsumoto et al. 2001). Zwar ist die Konzentrationsdichte geringer als die des Striatums, jedoch sind die pharmakologischen Mechanismen ähnlich (Kessler et al. 1993, Bigliani et al. 1999). So postulierten Chakos et al. 1994 eine Volumenzunahme der Basalganglien in Folge einer Neuroleptikatherapie. Keshevan et al. 1994 konnten diese Befunde bestätigen. Die Volumenzunahme soll aus einer verstärkten kortiko-subkortikalen Glutamatexpression resultieren (Keshevan et al. 1994). Eine Untersuchung nicht medizierter Patienten ergab die Reduktion subkortikaler Strukturen (Keshevan et al. 1998). Keshevan et al. 1998 berichteten bisher als einzige über Volumenzunahme des GTS durch neuroleptische Therapie bei ursprünglich nicht medizierten Patienten und vermuteten eine Reversibilität der mehrfach replizierten Volumenverminderung bei Schizophrenie. In diesem

Kontext können auch die vorliegenden Ergebnisse stehen, da alle Patienten einer Neuroleptikatherapie unterlagen.

Insgesamt ist jedoch bei fehlenden Reduktionsprozessen im GTS in dieser Studie am wahrscheinlichsten von der bereits formulierten Vermutung über einen anfänglichen Ausschluss von Volumenveränderungen temporaler Strukturen bei COS auszugehen. Jacobsen et al. 1996 und Taylor et al. 2005 stützten diese Darstellung. Beide Arbeitsgruppen stellten zwar Volumenvergrößerungen im GTS fest, jedoch auch hier im Sinne eines anfänglichen Ausschlusses von schizophrenietypischen volumetrischen Prozessen. Auch bei unserer Betrachtung des GTS bleibt die Frage nach einer im Krankheitsverlauf auffallenden Volumenalteration offen, was eine zukünftige Betrachtung temporaler Strukturveränderungen bei COS im Rahmen von Longitudinalstudien verlangt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte man immer berücksichtigen, dass es viele Subtypen der Schizophrenie gibt und dass jeder Subtyp ein anderes Cluster neurobiologischer Alteration beinhaltet (Zakzanis et al. 2000). Somit muss die Volumenvergrößerung des Temporallappens beziehungsweise das Fehlen von Volumenalterationen im Gyrus temporalis superior in dieser Studie möglicherweise auch als Ausdruck der bestehenden Heterogenität der Erkrankung gewertet werden.

Für den Temporallappen und seine Strukturen existieren zurzeit noch wenige Studien zu hirnvolumetrischen Veränderungen bei juvenilen Patienten mit Schizophrenie, welche die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen oder in Frage stellen könnten. In folgenden Studien wird es darum wichtig sein die Bedeutung des Temporallappens in der Ätiopathogenese der Schizophrenie weiter zu ergründen.

### **5.1.2 Risikoprobanden versus Patienten und Kontrollen**

Vor allem seit der Entwicklung bildgebender Verfahren wird zahlreich über strukturelle Abweichungen von der physiologischen Hirnmorphologie in der Schizophrenie berichtet. Da diese auch bei Neuerkrankten zu finden sind, geht man von einer entwicklungsbedingten Störung aus, obwohl progressive Komponenten durchaus nicht zu vernachlässigen sind (Lawrie et al. 2001).

Mehrere Studiengruppen, die Patienten mit Schizophrenie im Erwachsenenalter untersuchten, eruierten Entwicklungsstörungen in deren Kindheit (Nicolson und Rapoport 1999). Diese sogenannten prämorbid Faktoren äußern sich als sprachliche, motorische, kognitive und soziale Einschränkung (Niemi et al. 2003) und stützen die Annahme einer frühen Läsion als Ursache der Erkrankung. In diesem Zusammenhang wurden bei Risikopatienten den prämorbid Faktoren ähnliche neuropsychologische Einschränkungen gefunden (Cosway et al. 2000, Miller et al. 2002), was schizophrenietypische neuroanatomische Veränderungen ebenfalls bei Risikopatienten vermuten lässt.

In dieser Studie wurde besonderes Interesse auf den Temporallappen und seinen oberen Gyrus gelegt und vermutet, dass sie sich ähnlich, jedoch nicht identisch zu den strukturellen Abweichungen, welche für schizophrene Patienten gefunden werden, verhalten. Tatsächlich zeigte die Risikogruppe für den Gyrus temporalis superior rechts eine den Patienten ähnliche Veränderung im Sinne einer Volumenzunahme gegenüber der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis unterstreicht nicht nur die in dieser Arbeit formulierte These, sondern stützt auch die Vermutung anderer Forschungsgruppen, welche hirnmorphologische Gemeinsamkeiten zwischen Patienten und gesunden Verwandten postulierten (Sharma et al. 1998, Gogtay et al. 2003 für das Gesamthirnvolumen sowie Gogtay zusätzlich für den Frontal- und Parietallappen, Cannon et al. 1998 für die graue Substanz des Frontal- und Temporallappens, Staal et al. 2000 für den dritten Ventrikel, Lawrie et al. 2001 für mediale Temporallappenstrukturen und Thalamus, McDonald et al. 2002 für die Seitenventrikel). Dabei nehmen Gogtay et al. 2003 einen besonderen Stellenwert ein, da sie als einzige Forschungsgruppe die diskutierte Volumenbeziehung bei schizophrenen Kindern und Jugendlichen sowie deren Verwandten untersuchten. Der Temporallappen und dessen Strukturen wurden nicht betrachtet. Rajarethinam et al. 2004 berichteten in ihrer Studie als Erste über das Verhalten des Gyrus temporalis superior bei Risikopatienten. Sie untersuchten jugendliche Nachkommen schizophrener Eltern und stellten eine Verkleinerung beider oberer Temporallappengyri fest. Sie bestätigten ihre Hypothese, die zahlreich replizierte Volumenreduktion des GTS bei schizophrenen Patienten ebenfalls bei deren gesunden Nachkommen zu finden. Die Resultate der vorliegenden Studie hingegen konnten eine Volumenzunahme des rechten GTS aufzeigen. Dieses Ergebnis entsprach jedoch

am ehesten den Volumenverhältnissen der Patientengruppe, welche zwar gegenüber der Kontrollgruppe kein signifikantes Verhalten aufzeigte, eine Tendenz zu größeren Volumina aber deutlich erkennbar war.

Für den linken GTS sowie die Temporallappen konnten keine signifikanten, die Risikoprobanden betreffenden Alterationen eruiert werden.

Lawrie et al. 2002 betrachteten in ihrer Untersuchung Volumenveränderungen des Temporallappens bei Risikoprobanden. Da über progressive Veränderungen verschiedener Hirnregionen bei Schizophrenen berichtet wurde, vermuteten diese eine ähnliche Volumenreduktion in ihrer Untersuchungsgruppe. Positive Ergebnisse wurden aber lediglich bei Hochrisikopatienten mit psychotischen Symptomen eruiert. Dies führte sie zu der Hypothese, dass ein verstärkter Strukturwandel des Temporallappens in der Adoleszenz nicht nur die genetische Prädisposition verlangt, sondern dieser mit dem Auftreten einer psychotischen Symptomatik assoziiert sein muss. So stellt sich an dieser Stelle die Frage, inwieweit die eigentliche Strukturänderung von dem Auftreten einer Psychose abhängt. Jacobsen et al. 1998 berichteten, dass Temporallappenstrukturveränderungen stark mit dem Vorhandensein psychotischer Symptome korrelieren. Es lässt sich daraufhin vermuten, dass wenn strukturelle Veränderungen des Gehirns zwar bei Schizophrenen, nicht aber bei deren nicht erkrankten Verwandten zu finden sind, dieser Effekt sekundär auf die Manifestation der Psychose beziehungsweise deren Behandlung zurückzuführen ist. Unter diesen Umständen kämen strukturelle Alterationen als biologische Risikomarker nicht in Frage. McDonald et al. 2002 zeigten jedoch TL-Reduktionen bei gesunden Verwandten schizophrener Patienten. Cannon et al. 1998 konnten gleichsinnige Veränderungen des temporalen grauen Marks bei gesunden Verwandten im Sinne einer Reduktion darstellen. Auch hier wird erneut die Bedeutung einer separaten Betrachtung von grauer und weißer Substanz bei der Erforschung hirnmorphologischer Veränderungen der Schizophrenie deutlich, ein Verfahren, welches in dieser Arbeit keine Anwendung fand.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind ambivalent und drücken damit den aktuellen Studienstand aus. Im rechten GTS wurden Strukturveränderungen nachgewiesen. Damit kann der GTS rechts als biologischer Risikomarker für die Detektion der schizophrenen Erkrankung vorgeschlagen werden. Alle weiterhin untersuchten Regionen, die negative Ergebnisse

aufwiesen, bedürfen weiterer Untersuchungen mit größerem Stichprobenumfang, denn ein kleiner Stichprobenumfang zieht die Möglichkeit einer verminderten Aussagekraft der nichtsignifikanten Ergebnisse nach sich (Staal et al. 2000).

Da es sich bei Schizophrenie um eine polygen vererbte Störung handelt, sollte unter anderem in Erwägung gezogen werden, dass einige die Erkrankung und strukturelle Veränderungen beeinflussende Gene bei den untersuchten Verwandten nicht präsentiert und damit strukturelle Alterationen auch weniger ausgeprägt anzutreffen sind. Schreiber et al. 1999 wiesen darauf hin, dass nur durchschnittlich 10-15 % der Risikoprobanden im Verlauf eine Schizophrenie entwickeln, so dass negative Befunde auch in diesem Kontext betrachtet werden müssen.

Die fehlende Strukturähnlichkeit in der Risikogruppe im TL und linkem GTS muss jedoch auch an den Einfluss externer Faktoren (psychischer Stress, andere Erkrankungen, Substanzabusus) auf die Entwicklung struktureller Deviationen bei Schizophrenie denken lassen (Lawrie et al. 2001).

Zusammenfassend kann angenommen werden, dass strukturelle Korrelate, in dieser Studie der GTS rechts, als phänotypische Indikatoren in der Risikoforschungen der Schizophrenie in Frage kommen. Die Anwendung bildgebender Verfahren in der Schizophrenieforschung und Prävention könnte somit unterstrichen werden. Des Weiteren wird die These einer genetischen Beteiligung an der Ätiopathogenese der Schizophrenie, insbesondere in der Generierung struktureller Veränderungen, bestärkt. Die Einflussnahme von peristatischen Faktoren auf die Genese struktureller Alteration muss aufgrund des Fehlens von gleichsinnigen Volumenalterationen in anderen Regionen aber zudem beachtet werden. Um den Einfluss des Temporallappens und seiner Strukturen in der Ätiogenese der Schizophrenie und seine Bedeutung als biologischen Marker für die Identifikation von Risikopatienten vollständig zu verstehen, werden deshalb weitere Studien mit größerem Stichprobenumfang erforderlich sein.

## **5.2 Effekte der Lateralität**

In der Schizophrenieforschung wird zahlreich über Veränderungen des zerebralen Asymmetrieverhältnisses berichtet und diese frühen entwicklungsbedingten

Defekten zugeschrieben (Hadjulis et al. 2004). Vor allem im Temporallappen sollen diese Störungen der normalen Hemisphärenasymmetrie im Sinne einer aufgehobenen beziehungsweise reduzierten Asymmetrie (Mehler und Warnke 2002) deutlich werden (Kulynych et al. 1995). So liegt es nahe, die Effekte der Lateralität auch in den Untersuchungsgruppen der vorliegenden Studie genauer zu betrachten.

Für alle Gruppen konnte eine rechts-größer-links-Asymmetrie beobachtet werden. Signifikanz erreichten jedoch lediglich die Patientengruppe im Gyrus temporalis superior, die Kontrollgruppe im Temporallappen und die Risikoprobanden für beide untersuchten Strukturen. Somit stimmten die vorliegenden Ergebnisse mit allen durch Shenton et al. 2001 zusammengefassten Studien überein, welche Asymmetrieveränderungen im Temporallappen bewerteten. Sie erfassten alle eine rechtswendige Lateralität sowohl für Patienten als auch für Kontrollen. Diese Befunde entsprechen Daten zerebraler Volumenverhältnisse der normalen Bevölkerung (Shenton et al. 2001). Ähnliche Resultate erbrachte auch eine von Sommer et al. 2001 durchgeführte Metaanalyse, die bei Betrachtung des Gyrus temporalis superior in 13 von 14 Studien ein größeres Volumen der rechten Hemisphäre ausmachte. Jacobsen et al. 1996 konnten diese Befunde ebenfalls für untersuchte Kinder und Jugendliche nachweisen.

Im Gegensatz zu der Hypothese von Crow 1990, der vor allem die linksseitigen Temporallappenstrukturen bei Schizophrenie als abnormal verändert betrachtete und die temporale Lateralität als „Schlüssel für die Äthiologie der Schizophrenie“ bezeichnete, konnte in dieser Studie bei einer Gegenüberstellung von Patienten und Kontrollgruppe kein Unterschied in der zerebralen Asymmetrie festgestellt werden, was wiederum keinen Hinweis auf eine Diagnose-Lateralitäts-Interaktion zulässt. Damit wird Crows Hypothese widerlegt und Flaum et al. 1995, Jacobsen et al. 1996 (COS), Cannon et al. 1998 (+ Verwandte), Kumra et al. 2000(COS), Hadjulis et al. 2004 (EOS) bestätigt, die darauf hinwiesen, dass der Grad der Lateralität zwischen den Untersuchungsgruppen nicht differiert. Dies lässt einen Hinweis auf eine bilaterale Beteiligung temporaler Strukturen an Produktion, Interpretation und Selbststeuerung von Sprache sowie der Entwicklung schizophrener Symptome zu.



Lediglich für den Gyrus temporalis superior bestand im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant stärkere Asymmetrie in der untersuchten Risikogruppe. Bisher konnte keine Forschungsgruppe ähnliche Befunde zeigen. Cannon et al. 1998 verweisen auf nicht bestehenden Seitenunterschiede zwischen den untersuchten Gruppen bei Betrachtung der grauen und weißen Substanz verschiedener Hirnregionen unter Einbezug des Temporallappens. Möglicherweise spielten bei unseren Ergebnissen verzögerte Reduktionsprozesse im GTS rechts der Risikogruppe eine Rolle, so dass im Verlauf von einer normalen rechts-größer-links-Asymmetrie ohne Lateralitäts-Diagnose-Interaktion ausgegangen werden kann. Auch methodische Ursachen sollten berücksichtigt werden. Es wird in zukünftigen Studien wichtig sein, die Asymmetrieverhältnisse bei COS und Risikoprobanden an größeren, homogenen Stichproben zu untersuchen und zu bewerten.

### **5.3 Effekte des Geschlechts**

Im Rahmen der Schizophrenieforschung spielt die Betrachtung des Geschlechts für die Expression und Manifestation der Erkrankung eine immer größere Rolle. So konnten geschlechtsabhängige Unterschiede in der klinischen Präsentation der Schizophrenie beobachtet werden, sei es der frühere Erkrankungsbeginn beim männlichen Geschlecht oder die bessere Langzeitprognose für das weibliche Geschlecht (Bryant et al. 1999). Inwieweit eine gewisse Geschlechtsabhängigkeit morphologischer Alterationen besteht, soll an dieser Stelle betrachtet werden.

Die Untersuchung geschlechtsabhängiger Volumendifferenzen ergab in dieser Studie ein deutlich signifikantes Resultat bezüglich größerer Volumina beim männlichen Geschlecht für die Gesamtstichprobe. Dieses Ergebnis schließt sich dem Collinson et al. 2003 und Bryant et al. 1999 an, die über 10 % größere Hirnvolumina bei Männern im Gegensatz zu Frauen berichteten. Die Unterteilung der Gesamtstichprobe in Patienten, Risikoprobanden und Kontrollen zeigte nicht immer signifikante Volumendifferenzen innerhalb der Untersuchungsgruppen. Es sollte jedoch beachtet werden, dass, obwohl nicht kontinuierlich eine Signifikanz erreicht wurde, die Volumendifferenz zwischen Männern und Frauen in allen Gruppen mit einer mindestens 5-prozentigen Abweichung im Sinne größerer

Temporallappen- und GTS-Volumina beim männlichen Geschlecht anzugeben war. Dieser geschlechtliche Dimorphismus kann aus hormonell begründeten unterschiedlichen neuronalen Wachstums- und Pruningvorgängen der Geschlechter während der Entwicklung resultieren (Pearlson und Marsh 1999).

Bei der geschlechtergetrennten Betrachtung volumetrischer Unterschiede konnte eine Geschlechtsabhängigkeit der Volumenveränderungen durch eine TL-Veränderung links bei den männlichen Probanden verdeutlicht werden. Die Volumenvergrößerung erreichte statistische Signifikanz zwischen Patienten und Verwandten hinsichtlich größerer Volumina in der Patientengruppe und lässt somit einen Hinweis auf eine Geschlechts-Diagnose-Interaktion zu. Cowell et al. 1996 sowie Bryant et al. 1999 zeigten ebenfalls eine dem männlichen Geschlecht vorbehaltene Volumenalteration im linken TL. Jacobsen et al. 1996 verwiesen auf eine Geschlechts-Diagnose-Lateralitäts-Beziehung im Sinne einer vor allem bei Männern auftretenden TL-Vergrößerung rechts. Beispiele für frauenspezifische temporale Veränderungen sind in der Literatur nicht beschrieben. In der weiblichen Population der vorliegenden Studie konnte eine GTS-Alteration rechts zwischen Verwandten und Kontrollen mit größeren Volumina in der Verwandtengruppe eruiert werden. Die Einbeziehung der Patientengruppe brachte keine signifikanten Ergebnisse. Aufgrund der ungleichen Datengröße in der weiblichen Population verlangt dieses Ergebnis eine weitere Abklärung durch größere Fallzahlen.

Matsumoto et al. 2001 wiesen bei Betrachtungen des GTS, ebenso wie diese Studie, größere Volumina in der männlichen Population, aber keine Geschlechts-Diagnose-Interaktion nach. Flaum et al. 1995 sowie McDonald et al. 2002 scheiterten ebenfalls am Nachweis einer Geschlechts-Diagnose-Interaktion.

Die Existenz einer unterschiedlichen Befundlandschaft der volumetrischen Ergebnisse mit und ohne Geschlechtertrennung in dieser Studie lässt sich am ehesten durch den reduzierten Stichprobenumfang bei getrennt-geschlechtlicher Betrachtung erklären. Bei der geschlechtsseparierten Darstellung volumetrischer Unterschiede anderer Arbeiten wurden der TL und seine Strukturen meist nicht berücksichtigt. Die Mehrzahl der Studien, die sich mit geschlechtsabhängigen Veränderungen Schizophrener auseinandersetzte, untersuchte das Ventrikelsystem mit gegensätzlichen Ergebnissen (Nopoulos et al. 1997). So wurde entweder den Männern oder den Frauen die Geschlechtsdominanz in der Entwicklung

struktureller Anomalien zugeschrieben. Jedoch, so fassten Nopoulos et al. 1997 zusammen, waren die Unterschiede meist zu klein, so dass die Ergebnisse eine Geschlechts-Diagnose-Interaktion oft nicht zuließen.

Zusammenfassend lässt sich eine gewisse Geschlechts-Diagnose-Interaktion in dieser Studie und somit der Einfluss des Geschlechts auf die die Schizophrenie beeinflussenden pathophysiologischen Prozesse vermuten. Jedoch schränkt der kleine Stichprobenumfang die statistische Aussagekraft ein. Aus diesem Grund ist es von Bedeutung, in weiteren Arbeiten mit größeren Fallzahlen den TL und GTS auf geschlechtsabhängige Unterschiede zu untersuchen.

## **5.4 Korrelationen zwischen Volumen und klinischen Variablen**

Bei der Betrachtung volumetrischer Alterationen in der Schizophrenie wird auch nach Einflussgrößen und klinischen Korrelaten gefragt. In der vorliegenden Studie wurde dabei insbesondere der Einfluss von Geburtskomplikationen, der Erkrankungsdauer und klinischen Variablen betrachtet. Dabei konnte ein positiver Zusammenhang von der SAPS und dem Volumen des rechten TL eruiert werden.

Die positive Beziehung von SAPS und TL steht im Widerspruch zu den meisten Studien (speziell GTS), welche eine inverse Beziehung dieser beiden Variablen bei adulten Schizophrenen postulierten (Barta et al. 1990, Shenton et al. 1992, Levitan et al. 1999, Rajarethinam et al. 2000). Jacobsen et al. 1996, die ebenfalls schizophrene Kinder untersuchten, stellten eine positive Korrelationen zwischen TL-Volumina und Positivsymptomatik (in Form des BRSP) dar - allerdings für die linke Hemisphäre. Obwohl die meisten Studien den linken TL und im Speziellen den linken GTS für die Entwicklung einer Positivsymptomatik verantwortlich machten (Shenton et al. 1992, Barta et al. 1990), sollte beachtet werden, dass Lennox et al. 2000 in beiden oberen Temporallappengyri Aktivitätsfelder bei halluzinierenden Individuen herausstellten. Bilaterale temporale Aktivität wiesen auch Bindner et al. 1997 bei verbaler Präsentation nach. Milev et al. 2003 zeigten in ihrer Longitudinalstudie, dass beidseitige TL-Volumenalterationen mit der Persistenz von Halluzinationen korrelierten. Demzufolge hat nicht nur die linke Hemisphäre Anteil an der Generierung positiver Symptome, sondern auch die rechte. Jacobsen et al. 1998 wiesen bei der

Fortführung ihrer Studie von 1996 darauf hin, dass der Volumenverlust des rechten GTS positiv mit der SAPS-Punktzahl sowohl zu Beginn der Studie als auch im Verlauf korrelierte. Matsumoto et al. 2001 bewiesen bei COS ebenfalls für den GTS rechts einen Zusammenhang von Volumenalterationen und dem Auftreten positiver Symptome, hier allerdings invers. Zusammenfassend kann von einer Assoziation von Volumenveränderungen des rechten TL und der Ausbildung einer Positivsymptomatik ausgegangen werden.

Insgesamt erscheint die Zuordnung einer Hirnstruktur zu einem bestimmten Symptom schwierig, da diffizile neuronale Netzwerke an dessen Entstehung beteiligt sind (Shenton et al. 2001). Ebenso wirken verschiedenste Einflussfaktoren, wie Medikation und Krankheitsstadium, auf die Ausprägung der Positivsymptomatik ein, was eine Zuordnung klinischer zu strukturellen Korrelaten zusätzlich erschwert.

Keine signifikante Beziehung konnte zwischen Erkrankungsdauer, Geburtskomplikationen und TL-Volumina eruiert werden.

Die bisher bestehenden Ergebnisse bezüglich einer Interaktion zwischen Erkrankungsdauer und Volumenalteration sind durch Inkonsistenz gekennzeichnet. Keshevan et al. 1998 stellten einen inversen Zusammenhang zwischen linkem GTS-Volumen und Erkrankungsdauer dar, Velakoulis et al. 2002 zwischen rechtem TL und Erkrankungsdauer. Marsh et al. 1994 scheiterten im Nachweis eines Zusammenhangs mit mittleren TL-Strukturen. Gründe für gegensätzliche Resultate lagen vor allem in der unterschiedlichen Definition der Erkrankungsdauer und der Variation der untersuchten Strukturen.

Die Tatsache des Fehlens eines Zusammenhangs in dieser Studie lässt eine entwicklungsbedingte Genese der Schizophrenie ohne Progression vermuten. Eine der Erkrankung zugeordnete progressive Komponente wird in der Literatur jedoch mehrfach beschrieben (Jacobsen et al. 1998, Sporn et al. 2003). In weiteren Longitudinalstudien beziehungsweise in Untersuchungen mit mehr Patienten und längerem Erkrankungszeitraum muss dieser Sachverhalt ausführlicher beleuchtet werden.

Einen fehlenden Zusammenhang zwischen Geburtskomplikation und TL-Volumen zeigten auch McDonald et al. 2002. Obwohl der Einfluss von Schwangerschaft und Geburtskomplikationen auf Volumenalterationen vor allem für das Ventrikelsystem dargestellt wurde (McNeil et al. 2000), zeigten sich

Schwierigkeiten in deren Replikation, nicht nur aufgrund unterschiedlicher Begriffsdefinitionen, sondern auch aufgrund mangelhafter maternaler Erinnerung an das Geburtsergebnis (McDonald et al. 2002). Nicolson et al. 1998 zeigten einen fehlenden Einfluss von Geburtskomplikationen auf die Entwicklung einer Schizophrenie (COS). Auch Jacobsen et al. 1998 stellten diesen Zusammenhang in Frage, so dass ohnehin kein Zusammenhang mit Volumenalterationen bestünde.

Die Mehrzahl der Studien ging jedoch von einer positiven Beeinflussung aus (Niemi et al. 2003, Bersani et al. 2003, Rosso et al. 2000). Dabei kam die spezielle Betrachtung von Volumenalterationen allerdings meist zu kurz, so dass dies einen Ansatzpunkt für zukünftige Studien darstellen kann.

## **5.5 Fehleranalyse**

Bei der Interpretation von Ergebnissen ist die Berücksichtigung der die Studie limitierenden Faktoren von entscheidender Bedeutung. Hierbei spielen vor allem methodische Einflussfaktoren eine Rolle.

Im Zuge der Entwicklung immer präziserer MRT-Technologie, die eine genauere Segmentierung durch bessere Qualität der MRT-Darstellungen ermöglicht, können die Messbedingungen in den einzelnen Studien im Verlauf der letzten 10 bis 15 Jahren extrem variieren. Ebenso beeinflusst die Schichtdicke die Genauigkeit der Messungen. In der vorliegenden Studie wurde eine Schichtdicke von 1 mm gewählt, die eine besonders exakte Volumendarstellung verspricht. In der Mehrzahl der Studien (Jacobsen et al. 1996, 1998, Milev et al. 2003, Matsumoto et al. 2001, Rajarethinam et al. 2000, Kumra et al. 2000) arbeitete man jedoch mit Schichtdicken von 1,5-3 mm, ein Verfahren, welches mit einer höheren Fehlerneigung verbunden ist und die direkte Vergleichbarkeit erschwert.

Eine weitere Schwierigkeit bestand in der unterschiedlichen Definition der anatomischen Grenzsetzung einzelner Strukturen in den verschiedenen Studien. So war der direkte Vergleich nur tendenziell möglich. In dieser Studie erfolgte die Begrenzung des GTS nach Shenton et al. 1992, die des TL zusätzlich nach Seidmann et al. 1994 und Pantel et al. 1995.

Die Volumenbestimmung erfolgte mit Hilfe der semiautomatischen Linienführung, ein Verfahren, welches in den meisten Studien Anwendung fand. Durch die manuelle Umfahrung bei subjektiver Graustufenerkennung ist bei dieser Methode ein erhöhtes Fehlerpotential und damit eine eingeschränkte Vergleichbarkeit gegeben. Funktionelle Methoden sowie SPM (Statistical Parametric Mapping), bei welchem eine präzisere und schnellere Messung durch die Ersetzung der slice-by-slice Technik durch Voxel-basierter Morphometrie gegeben ist, erscheinen daher bei der Vermessung und Beurteilung von Hirnregionen als bessere Alternative.

Einen weiteren begrenzenden Faktor stellte die kleine Stichprobe dar, die die statistische Aussagekraft limitierte (Staal et al. 2000). Des Weiteren musste man bedenken, dass es sich bei den volumetrischen Abweichungen um kleine Größen handelte, so dass auch nichtsignifikante Unterschiede vorsichtig interpretiert werden mussten.

Das unterschiedliche Alter in den Studien. (Gogtay et al. 2003 1-3 Jahre älter, Rajarethinam et al. 2004) stellte ebenfalls einen einschränkenden Faktor der Vergleichbarkeit dar, da bei dem sich entwickelnden Gehirn bei COS eine starke Interaktion zwischen dem Stadium der Hirnreifung und der Dymorphologie besteht (Sowell et al. 2000). Aufgrund der begrenzten Anzahl an Studien, die TL-Veränderungen bei schizophrenen Kindern und Jugendlichen sowie Risikopatienten betrachteten, mussten auch Studien erwachsener Schizophrener zum Vergleich herangezogen werden (Staal et al. 2000). Auch bei Beachtung altersspezifischer Größenveränderungen (Courchesne et al. 2000) einzelner Hirnstrukturen bleibt der direkte Vergleich schwierig.

Ein anderer zu berücksichtigender Aspekt stellte die einheitliche Betrachtung von grauer und weißer Substanz in dieser Studie dar. Shenton et al. 2001 konnten in ihrem Review die Relevanz einer separaten Betrachtung darstellen (siehe Kapitel 5.1.1)

Zum Abschluss soll noch auf eine weitere mögliche Fehlerquelle eingegangen werden: die nicht erfolgte Matchung von IQ beziehungsweise Bildungsgrad. Reiss et al. 1996 gingen von einer positiven Korrelation von IQ und Gesamthirnvolumen aus, wobei vor allem die graue Substanz präfrontal herauszustellen war. Auch Andreasen et al. 1993 kamen zu diesem Ergebnis. Flaum et al. 1994 konnten keine Korrelation von IQ und Hirnvolumen bei

schizophrenen Patienten herausstellen. In zukünftigen Studien erscheint es dennoch sinnvoll, die Variabilität des Bildungsgrades zwischen den Gruppen und somit eine mögliche Fehlerquelle zu minimieren, um eine zuverlässige Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen.

Die größte Schwierigkeit stellte die facettenreiche Symptomatik der Schizophrenie dar. Differenzierte kritische Einflussfaktoren wirken auf die Entwicklung und den Verlauf der Erkrankung jedes Einzelnen (Umwelteinflüsse, anatomische Variationen, Pharmakotherapie), so dass die bestehenden intra- und interindividuellen Unterschiede es fast unmöglich machen, eine bestimmte morphologische Alteration allen Erkrankten zuzuordnen.

## 6. SCHLUSSFOLGERUNG

In der vorliegenden Studie wurden strukturelle Veränderungen temporaler Strukturen bei schizophrenen Kindern und Jugendlichen sowie Risikoprobanden nachgewiesen. Dabei konnte Bekanntes bestätigt und neue Aspekte angeführt werden. Zudem wurden Lösungsansätze zum äthiologischen Hintergrund der Schizophrenie diskutiert.

Die Hauptaussagen sollen im Folgenden kurz dargestellt werden:

- Schizophrene Kinder und Jugendlichen zeigten größere TL-Volumina als die untersuchten Kontrollen. Volumetrische Unterschiede im GTS konnten zwischen diesen beiden Gruppen nicht verifiziert werden.
  - initialer Ausschluss temporaler Strukturen von Reduktionsprozessen bei Schizophrenie (gestörte neuronale Organisation, zeitlich-regionale Abhängigkeit von Reduktionsprozessen)
  - mehr Hinweise für eine entwicklungsbedingte Störung als Ursache der Schizophrenie als für einen neurodegenerativen Prozess
- Der GTS rechts zeigt als einzige untersuchte Struktur größere Volumina in der untersuchten Risikogruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, das heißt eine gleichsinnige strukturelle Alteration bei schizophrenen Patienten und deren Verwandten im Vergleich zur Kontrolle
  - genetischer Beitrag an der Äthiopathogenese
  - Vorschlag des GTS rechts als endophänotypischen Risikomarker
- Bei den untersuchten Strukturen konnte bei allen Gruppen eine rechts-größer-links-Asymmetrie verifiziert werden. Eine Lateralitäts-Diagnose-Interaktion wurde zwischen Patienten und Kontrollen nicht beobachtet. Lediglich zwischen der Risiko- und Kontrollgruppe wurde eine stärkere Ausprägung der Seitendifferenz in der Risikogruppe erfasst. Dieses Ergebnis bedarf weiterer Abklärung durch größere Fallzahlen.



- Männliche Probanden wiesen größere temporale Volumina auf als die untersuchten weiblichen Probanden. Die getrennt geschlechtliche Betrachtung ergab Hinweise auf eine Geschlechts-Diagnose-Interaktion.
- Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen dem Volumen des TL rechts und der SAPS.
  - Temporallappen als morphologisches Korrelat der klinischen Symptomatik Korrelationen mit der SANS, Geburtskomplikationen und Erkrankungsdauer konnten nicht verifiziert werden.

## LITERATURVERZEICHNIS

**Alzheimer A.** 1897. Beiträge zur pathologischen Anatomie der Hirnrinde und zur anatomischen Grundlage einiger Psychosen. Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie 2: 82-120

**Andreasen NC, Carpenter WT.** 1993. Diagnosis and classification of schizophrenia. Schizophr Bull, 19(2): 199-214

**Andreasen NC, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Swayze VW, O`Leary DS et al.** 1994. Regional brain abnormalities in Schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. JAMA, 272: 1763-1769

**Andreasen NC, O`Leary DS, Flaum M, et al.** 1997 Hypofrontality in Schizophrenia distributed dysfunctional circuits in neuroleptic naive patients Lancet, 349: 1730-1734

**Andreasen NC, Nopoulos P, O`Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M.** 1999. Defining the Phenotype of Schizophrenia: Cognitive Dysmetria and Its Neural Mechanisms. Biol Psych, 46: 908-920

**Arnold SE, Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR.** 1991. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 48: 625-32

**Barr CE, Mednick SA, Munk-Jorgensen P.** 1990. Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 47: 869-874

**Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE.** 1990. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. Am J Psychiatry, 147: 1457-1462

**Barta PE, Pearlson GD, Brill LB, Royall R, McGilchrist IK, Pulver AE, et al.** 1997. Planum temporale asymmetry reversal in Schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. *Am J Psychiatry*, 154: 661–667

**Bassett AS, Chow EWC, Waterworth DM, Brzustowicz L.** 2001. Genetic Insights into Schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 46: 131-137

**Bersani G, Taddei I, Manuali G, Ramieri L, Venturi P, Osborn J, Cancheri P.** 2003. Severity of obstetric complications and risk of adult schizophrenia in male patients: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 14(1):35-38

**Bigliani V, Mulligan RS, Acton PD, Visvikis D, Ell PJ, Stephenson C, Kerwin RW, Pilowsky LS.** 1999. In vivo occupancy of striatal and temporal cortical D2/D3 dopamine receptors by typical antipsychotic drugs: epidepride single photon emission tomography study. *Br J Psychiatry*, 175: 231-238

**Bindner JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T.** 1997. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neuroscience*, 17: 353-362

**Bleuler E.** 1950. Dementia praecox or the groups of schizophrenia. (Zinkin J, translator.) International University Press, New York

**Bloom FE.** 1993. Advancing a neurodevelopmental origin for Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 224–227

**Braak H.** 1980. Architectonics of the human telencephalic cortex. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag

**Bryant NL, Buchanan RW, Vadar K, Breier A, Rothmann M.** 1999. Gender Differences in Temporal Lobe Structures of Patients with Schizophrenia: A Volumetric MRI Study. *Am J Psychiatry*, 156: 603-609

**Cannon TD, Mednick SA.** 1993. The schizophrenia high-risk project in Copenhagen: three decades of progress. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 370: 33-47

**Canon TD, van Erp TG, Huttunen M, Lonqvist J, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP, Standertskjold-Nordenstam CG, Gur RE, Yan M.** 1998. Regional gray matter, white matter and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients their siblings and controls. *Arch Gen Psychiatry*, 55: 1084-1091

**Cannon M, Jones PB, Murray RM.** 2002. Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review. *Am J Psychiatry*, 159:1080-1092

**Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM et al.** 1994. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*, 151: 1430-1436

**Chua SE, McKenna PJ.** 1995. Schizophrenia-a Brain Disease? A Critical Review of Structural and Functional Cerebral Abnormality in the Disorder. *Br J of Psychiatry*, 166: 563-582

**Collinson SL.** 2003. Brain volume, asymmetry and intellectual impairment in relation to sex in early-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 183: 114-120

**Cosway R, Byrne M, Clafferty R, Hodges A, Grant E, Abukmeil SS, Lawrie SM, Miller P.** 2000. Neuropsychological change in young people at risk for schizophrenia: results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study. *Psychol Med*, 30(5): 1111-1121

**Cowell PE, Kostianowsky DJ, Gur RC, Turetsky BI, Gur RE.** 1996. Sex differences in neuroanatomical and clinical correlations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153: 799-805

**Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J, Cowles A, Covington J, Egaas B, Harwood M, Hinds S, Press GA.** 2000. Normal brain development and Aging: Quantitative Analysis at in Vivo MR Imaging in Healthy Volunteers. *Radiology*, 216:672-682

**Crow TJ.** 1990. Temporal Lobe Asymmetries as Key to Etiology of Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 16: 433-443

**DeLisi LE, Hoff AL, Schwartz JE, Shields GW, Halthore SN, Gupta SM et al.** 1991. Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: A quantitative magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 29: 159-175

**DeLisi.** 1997. Is schizophrenia alifetime disorder of brain plasticity, growth and aging? *Schizophr Res*, 23: 119-129

**Dickey CC, McCarley RW, Voglmaier MM, et al.** 1999. Schizotypal personality disorder and MRI abnormalities of temporal lobe gray matter. *Biol Psychiatry*, 45: 1393-1402

**Falkai P, Bogerts B, Greve B.** 1992. Loss of Sylvian Fissure Asymmetry in Schizophrenia: A Quantitative Post-mortem Study. *Schizophr Res*, 7: 23-32

**Feinberg I.** 1982. Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic alimination during adolescence? *J Psych Res*, 17: 319-334

**Feinberg I.** 1982. Schizophrenia and the late maturational brain changes in man. *Psychopharmacol Bull*, 18: 29-31

**Flaum M, Andreasen NC, Swayze VW, O`Leary DS, Allinger RJ.** 1994. IQ and brain size in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 53(3): 243-257

**Flaum M, O'Leary D, Swayze V, Miller D, Arndt S, Andreasen N.** 1995. Effects of Diagnosis, Laterality and Gender on Brain Morphology in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 152: 704-714

**Frazier JA, Giedd JN, Hamburger SD, Albus KE, Kaysen D, Vaituzis AC, Rajapaske JC, Lenane MC, Mc Kenna K, Jacobsen LK, Gordon CT, Breier A, Rapoport JL.** 1996. Brain Anatomic Magnetic Resonance Imaging In Childhood-Onset Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 53: 617-624

**Geschwind N, Levitsky W.** 1968. Human Brain: Left-Right asymmetries in Temporal Speech Region. *Science*, 161: 186-187

**Geschwind N, Galaburda AM.** 1985. Cerebral lateralization: biological mechanisms, associations and pathology; a hypothesis and a programm for research. *Arch Neurol*, 42: 428-459

**Giedd JN, Jeffries NO, Blumenthal J, Castellanos FX, Vaituzis AC, Fernandez T, Hamburger SD, Liu H, Nelson J, Bedwell J, Tran L, Lenane M, Nicolson R, Rapoport JL.** 1999. Childhood-Onset Schizophrenia: Progressive Brain Changes during Adolescence. *Biol Psychiatry*, 46: 892-898

**Gogtay NG, Sporn A, Clasen LS, Greenstein D, Giedd JN, Lenane M, Gochman PA, Zijdenbos A, Rapoport JL.** 2003. Structural Brain MRI Abnormalities in Healthy Siblings of Patients With Childhood-Onset Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160: 569-571

**Gordon CT, Frazier JA, McKenna K, Giedd J, Zametkin A, Zahn T, Hommer D, Hong W, Kaysen D, Albus KE, Rapoport JL.** 1994. Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress. *Schizophr Bull*, 20: 968-976

**Gur RE, Cowell P, Turetsky BI.** 1998. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia: Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry*, 55: 145-152

**Hadjulis M, Pipe R, Frangou S.** 2004. Normal cerebral volume asymmetries in early onset schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 55(2): 148-153

**Häfner H.** 1988. Epidemiologie der Schizophrenie. Stand und Perspektiven. *Fundamenta Psychiatrica*, 4: 264-282

**Häfner H, an der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, Maurer K, Munk-Jorgensen P, Nowotny B, Riecher-Rössler A, Stein A.** 1998. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 24: 99-113

**Hagelund MM, Ojemann GA, Hochmann DW.** 1992. Optical imaging of epileptiform and functional activity in human cerebral cortex. *Nature*, 358: 668-671

**Harrison PJ.** 1999. The neuropathology of schizophrenia. *Brain-A journal of neurology*, 122(4): 593-624

**Hemmingsen R, Madsen A, Glenthøj B, Rubin P.** 1999. Cortical Brain dysfunction in early schizophrenia: secondary pathogenetic hierarchy of neuroplasticity, psychopathology and social impairment. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 395: 80-88

**Hirayashu Y, Shenton ME, Salisbury DF, et al.** 1998. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first episode schizophrenia compared with psychotic patients with first episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry*, 155: 1384-1391

**Hirayasu Y, McCarley RW, Salisbury DF, Tanaka S, Kwon JS, Frumin M, Snyderman D, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME.** 2000. Planum Temporale and Heschl Gyrus Volume Reduction In Schizophrenia: A Magnetic Resonance imaging Study of First episode Patients. *Arch Gen Psychiatry*, 57(7): 692-699

**Hollis C.** 1995. Child and adolescent (juvenile onset) schizophrenia, a case control study of premorbid developmental impairments. *Br J Psychiatry*, 166: 489-495

**Howard RJ, Forstl H, Naguib M et al.** 1992. First-rank symptoms of Schneider in late paraphrenia. Cortical structural correlates. *Br J Psychiatry*, 160: 108-109

**Jacobi W, Winkler H.** 1927. Encephalographische Studien an chronisch Schizophrenen.

*Arch Psychiatrie Nervenkr*, 80: 299-332

**Jacobsen LK, Giedd JN, Vaituzis AC, Hamburger SD, Rajapaske JC, Frazier JA, Kaysen D, Lenane MC, McKenna K, Gordon CT, Rapoport JL.** 1996. Temporal Lobe Morphology in Childhood-Onset Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153(3): 355-361

**Jacobsen LK, Giedd JN, Castellanos FX, Vaituzis AC, Hamburger SD, Kumra S, Lenane MC, Rapoport JL.** 1998. Progressive Reduction of Temporal Lobe Structures in Childhood-Onset Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155: 678-685

**Jacobsen LK, Gied JN, Rajapaske JC, Hamburger SD, Vaituzis AC, Frazier JA, Lenane MC, Rapoport JL.** 1997. Quantitative magnetic resonance imaging of the corpus callosum in childhood onset schizophrenia. *Psych Res Neuroimaging*, 68: 77-86

**Jacobsen LK, Rapoport JL.** 1998. Research Update: Childhood-onset schizophrenia: Implications of clinical and Neurobiological Research. *J of Child Psychology and Psychiatry*, 39(1): 101-113

**Jakob H, Beckmann H.** Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 1986; 65: 303-26.



**Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel C.** 1976. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* ii: 924-926

**Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M.** 1994. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344: 1398-1402

**Kahle W.** 1991. Nervensystem und Sinnesorgane. 6. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag

**Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM.** Neurowissenschaften: Eine Einführung. 1996. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag

**Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayashu Y, Lee CU, Cizewski AA, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW.** 2003. Progressive Decrease of Left Superior Temporal Gyrus Gray Matter Volume In Patients With First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160: 156-164

**Kendler KS, Diehl SR.** 1993. The genetics of schizophrenia: A current genetic-epidemiologic perspective. *Schizo Bull*, 19: 261-285

**Keshavan MS, Bagwell WW, Haas GL et al.** 1994. Changes in caudate volume with neuroleptic treatment. *Lancet*, 344: 1434

**Keshavan MS, Rosenberg D, Sweeney JA et al.** 1998. Decreased caudate volume in neurolepticnaive psychotic patients. *Am J Psychiatry*, 155: 774-778

**Keshavan MS, Haas GL, Kahn CE et al.** 1998. Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia : progressive, static or reversible? *Psychiatry Res*, 32: 161-167

**Keshavan MS, Hogarty GE.** 1999. Brain maturational processes and delayed onset in schizophrenia. *Dev Psychopathol*, 11: 525-543

**Kessler RM, Whetsell WO, Ansarni MS, Votaw JR, de Paulis T, Clanton JA, Schmidt DE, Mason NS, Manning RG.** 1993. Identification of extrastriatal dopamine D2 receptors in post mortem human brain with epidepride. *Brain Res*, 609: 237-243

**Keupp H.** 2005. Psychosocial work in a society undergoing radical change-what will our priorities be? *Psychoneuro*, 31: 35-41

**Kleinschmidt A, Falkai P, Huang Y et al.** 1994. in vivo morphometry of planum temporale asymmetry in first –episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 12: 9-18

**Klemm S, Gerhard UJ, Blanz B.** 2001. Schizophrenierisiko, Bildgebung und zerebraler Membranmetabolismus. *Z Kinder-Jugendpsychiatr* 29(1): 50

**Kolvin I, Ounsted C, Humphrey M, McNay A.**1971. The phenomenology of childhood psychoses. *Br J Psychiatry*, 118 : 385-395

**Kraepelin E.** 1913. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.* 8.Auflage. Leipzig: Johann Ambrosius Barth

**Kulynych JJ, Vldar K, Fantie BD, Jones DW, Weinberger DR.** 1995. Normal asymmetry of the planum temporale in patients with Schizophrenia: Three-dimensional cortical morphometry with MRI. *Br J Psychiatry*, 166: 742-749

**Kulynych JJ, Vldar K, Jones DW, Weinberger DR.** 1996. Superior temporal gyrus volume in schizophrenia: a study using MRI morphometry assisted by surface rendering. *Am J Psychiatry*, 153: 50-56

**Kumra S, Giedd JN, Vaitizius AC, Jacobson LK, McKenna K, Bedwell J, Hamburger S, Nelson JE, Lenane M, Rapoport JL.**2000. Childhood-Onset Psychotic Disorders: Magnetic Resonance imaging of Volumetric Differences in Brain Structure. *Am J Psychiatry*, 157: 1467-1474

**Kumra S, Shaw M, Merka P, Nakayama E, Augustin R.** 2001. Childhood-Onset Schizophrenia: Research Update. *Can J Psychiatry*, 46: 923-930

**Kwon JS, McCarley RW, Hirayasu Y et al.** 1999. Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56 : 142-148

**Lawrie SM, Abukmeil SS.** 1998. Brain abnormalities in Schizophrenia – A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*, 172: 110-120

**Lawrie SM, Whalley HC, Abkumeil SS, Kestelman JN, Donnelly L, Miller P, Best JJ, Owens DG, Johnstone EC.** 2001. Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49(10): 811-823

**Lawrie SM, Whalley HC, Abkumeil SS, Kestelman JN, Miller P, Best JJ, Owens DG, Johnstone EC.** 2002. Temporal lobe volume changes in people at high risk of schizophrenia with psychotic symptoms. *Br J Psychiatry*, 181: 138-143

**Lennox BR, Park SB, Medley I, Morris PG, Jones PB.** 2000. The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 100(1): 13-20

**Levitan C, Ward PB, Catts SV.** 1999. Superior temporal gyral volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 46: 955-962

**Levitt JG, Blanton RE, Caplan R, Asarnow R, Guthrie D, Toga AW, Capetillo-Cunliffe L, McCracken JT.** 2001. Medial temporal lobe in childhood-onset schizophrenia. *Psychiatry Res*, 108(1): 17-27

**Levitt J Blanton RE, Asarnow R, Caplan R, Capetillo-Cunliffe L, Toga AW, McCracken J.** 1999. Ventricular morphometry in childhood-onset schizophrenia. Society for Neuroscience Abstracts, 25: 489

**Liebermann J, Bogerts B, Degreef G, Ashtari M, Lantos G, Alvir J.** 1992. Qualitative assessment of brain morphology in acute and chronic schizophrenia. Am J Psychiatry, 149: 784-794

**Liebermann J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffmann E, Robinson D, Bilder R.** 2001. Longitudinal Study of Brain Morphology in First Episode Schizophrenia. Biol Psychiatry, 49: 487-499

**Lukoff D, Snyder K, Ventura J, Nuechterlein KH.** 1984. Life events, familial stress and coping in the developmental course of schizophrenia. Schizophr Bull, 10(2): 258-292

**Marsh L, Suddath RL, Higgins N, Weinberger DR.** 1994. Medial temporal lobe structures in schizophrenia: relationship of size to duration of illness. Schizophr Res, 11: 225-238

**Marsh L, Harris D, Kim LO, Beal M, Hoff AL, Minn K et al.** 1997. Structural magnetic resonance imaging abnormalities in men with severe chronic Schizophrenia and an early age at clinical onset. 1997. Arch Gen Psychiatry, 54: 1104-1112

**Matsumoto H, Simmons A, Williams S, Hadjulis M, Pipe R, Murray R, Frangou S.** 2001. Superior Temporal Gyrus Abnormalities in Early-Onset Schizophrenia: Similarities and Differences With Adult-Onset Schizophrenia. Am J Psychiatry, 158: 1299-1304

**McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME.** 1999. MRI Anatomy of Schizophrenia. Biol Psychiatry, 45: 1099-1119

**McDonald C, Grech A, Touloupoulou T, Schulze K, Chapple B, Sham P, Walshe M, Sharma T, Sigmundsson T, Chitnis X, Murray RM.** 2002. Brain volumes in familial and non-familial schizophrenic probands and their unaffected relatives. *Am J Med Genet*, 114(6): 616-625

**McGlashan TH, Johannessen JO.** 1996. Early Detection and Intervention with Schizophrenia: Rationale. *Schizophr Bull*, 22(2): 201-222

**McNeil TF, Cantor-Graae E, Weinberger DR.** 2000. Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structure in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157: 203-212

**Mehler C und Warnke A.** 2002. Structural brain abnormalities specific to childhood-onset schizophrenia identified by neuroimaging techniques. *J Neural Transm*, 109: 219-234

**Milev P, Ho BC, Arndt S, Nopoulos P, Andreasen NC.** 2003. Initial magnetic resonance imaging volumetric brain measurements and outcome in schizophrenia: a prospective longitudinal study with 5-year follow-up. *Biol Psychiatry*, 54(6): 608-615

**Miller PM, Byrne M , Hodges A, Lawrie SM, Johnstone EC.** 2002. Childhood behaviour, psychotic symptoms and psychosis onset in young people at high risk of schizophrenia; early findings from the Edinburgh high risk study. *Psychol Med*, 32(1): 173-179

**Möller HJ, Laux G, Kamfhammer HP.** 2002. *Psychiatrie und Psychotherapie*. Zweite Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag

**Murray RM, Jones P, O`Callaghan E, Takei N, Sham P.** 1992. Genes, viruses and neurodevelopmental schizophrenia. *J Psych Res*, 26(4): 225-235

**Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW.** 1992. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 18: 319-332

**Nicolson R, Malaspina D, Giedd JN, Hamburger S, Lenane M, Bedwell J, Fernandez T, Berman A, Susser E, Rapoport J.** 1998. Obstetrical Complications and Childhood-Onset Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155: 355-364

**Nicolson R, Rapoport JL.** 1999. Childhood-onset schizophrenia: rare but worth studying. *Biol Psychiatry*, 46(10): 1418-1428

**Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lönngqvist JK.** 2003. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res*, 60:239-258

**Nopoulos P, Flaum M, Andreasen NC.** 1997. Sex Differences in Brain Morphologie in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154: 1648-1654

**Nuechterlein KD, Dawson ME.** 1984. A heuristic vulnerability/ stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull*, 10(2): 300-312

**O'Reilly RL.** 1994. Viruses and Schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*, 28(2): 222-228

**Pantel J, Schröder J, Schmitt R, Schad LR, Knopp MV, Uhde W, Blümel S, Geißler M, Friedlinger M, Essig M, Klemens M, Sauer H.** 1995. Quantitative MRT und Schweregrad der Defizite bei der Demenz vom Alzheimer-Typ. In Press.

**Pearce BD.** 2001. Schizophrenia and viral infections during neurodevelopment. A focus on mechanism. *Mol Psychiatry*, 6(6): 634-646

**Pearlson GD, Marsh L.** 1999. Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review. *Biol Psychiatry*, 46(5):627-649

**Penfield W, Jasper HH.** Epilepsie and the Functional Anatomy of the Human Brain. 1959. Boston, Little-Brown

**Penfield W, Perot P.** 1963. The Brain's Record of Auditory and Visual Experience. Brain, 86: 595-705

**Petty RG.** 1999. Structural Asymmetries of the Human Brain and Their Disturbance in Schizophrenia. Schizophr Bull, 25(1): 121-130

**Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RM, Lim KO.** 1994. A quantitative magnetic imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. Arch Neurol, 51: 874-887

**Rapoport JL, Giedd JN, Kumra S, Jacobsen L, Smith A, Lee P, Nelson J, Hamburger S.** 1997. Childhood-onset schizophrenia: progressive ventricular change during adolescence. Arch Gen Psychiatry: 54, 897-903

**Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T, Nicolson R, Bedwell J, Lenane M, Zijdenbos A, Paus T, Evans A.** 1999. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry, 56(7): 649-654

**Rajarethinam RP, DeQuardo JR, Nalepa R, Tandon R.** 2000. Superior temporal gyrus in schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. Schiz Res, 41: 303-312

**Rajarethinam R, Sahni S, Rosenberg DR, Keshavan MS.** 2004. Reduced superior temporal gyrus volume in young offspring of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry, 161(6): 1121-1124

**Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB.** 1996. Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. Brain, 119(5): 1763-1774

**Roberts GW.** 1991. Schizophrenia: a neuropathological perspective. *Br J Psychiatry*, 158: 8–17

**Roberts GW, Royston MC, Weinberger DR.** 1997. Schizophrenia. In: Graham DI, Lantos PL. *Greenfield's neuropathology*. 6. Auflage. London, Edward Arnold

**Rosso IM, Cannon TD, Huttunen T, Huttunen MO, Lönnqvist J, Gasperoni TL.** 2000. Obstetric Risk Factors for Early-Onset Schizophrenia in a Finnish Birth Cohort. *Am J Psychiatry*, 157(5): 801-807

**Sanfilipo M, Lafargue T, Arena L et al.** 2000. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 57: 471-480

**Scheibel AB, Kovelman JA.** 1981. Disorientation of the hippocampal pyramidal cell and its processes in the schizophrenic patient. *Biol Psych*, 16: 101-102

**Schreiber H, Baur-Seack K, Kornhuber HH, et al.** 1999. Brain morphology in adolescents at genetic risk for schizophrenia assessed by qualitative and quantitative magnetic resonance imaging. *Schizophr. Res ( Netherlands)*: 40(1) 81-84

**Seidmann LJ, Yurgelun-Todd D, Kremen WS, Woods BT, Goldstein JM; Faraone SV, Tsuang MT.** Relationship of Prefrontal and Temporal lobe MRI Measures to Neuropsychological Performance in Chronic Schizophrenia. 1994. *Biol Psychiatry*, 35: 235-246

**Shapleske J, Rossel SL, Woodruff PW, David AS.** 1999. The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Res Brain Res Rev*, 29: 26-49

**Sharma T, Lancaster E, Lee D, Lewis S, Sigmundsson T, Takei N, Gurling H, Barta P, Pearlson G, Murray R.** 1998. Brain changes in schizophrenia. Volumetric MRI study of families multiply affected with schizophrenia-the Maudsley Family Study 5. *Br J Psychiatry*, 173: 132-138



**Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, et al.** 1992. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med*, 327: 604-612

**Shenton ME, Wible CG, McCarley RW.** 1997. A review of magnetic resonance imaging studies of brain abnormalities in schizophrenia. In: *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. New York: Marcel Dekker

**Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW.** 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49: 1-52

**Smith RC, Calderon M, Ravichandran GK.** 1984. Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a preliminary study. *Psych Res*, 12: 137-147

**Sommer I, Ramsey N, Kahn R, Aleman A, Bouma A.** 2001. Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 178: 344-351

**Southard EE.** 1910. A Study of the dementia praecox group in the light of certain cases showing anomalies or scleroses in particular brain regions. *Am J Insanity*: 67, 119-176

**Southard EE.** 1915. On the topographic distribution of cortex lesions and anomalies in dementia praecox with some account of their functional significance. *Am J Insanity*: 71, 603-671

**Sowell ER, Levitt J, Thompson PM, Holmes CJ, Blanton RE, Kornsand DS, Caplan R, McCracken J, Asarnow R, Toga AW.** 2000. Brain Abnormalities in Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorder Observed With Statistical Parametric Mapping of Structural Magnetic Resonance Images. *Am J Psychiatry*, 157: 1475-1484

**Sowell ER, Toga AW, Asarnow R.** 2000. Brain abnormalities observed in childhood-onset schizophrenia: A review of the structural magnetic resonance imaging literature. *Ment Ret Dev Dis*, 6: 180-185

**Sporn AL, Greenstein DK, Gogtay N, Jeffries NO, Lenane M, Gochman P, Clasen LS, Blumenthal J, Giedd JN, Rapoport JL.** 2003. Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160: 2181-2189

**Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Hoogendoorn MLC, Jellema K, Kahn RS.** 2000. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Am J Psychiatry*, 157: 416-421

**Taylor JL, Blanton RE, Levitt JG, Caplan R, Nobel D, Toga AW.** 2005. Superior temporal gyrus differences in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res*, 73:235-241

**Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, Toga AW, Rapoport JL.** 2001. Mapping adolescent brain changes reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98(20):11650-5

**Trepel M.** 1999. *Neuroanatomie-Struktur und Funktion*. 2. Auflage. München, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm: Urban& Fischer

**Velakoulis D, Wood SJ, Smith DJ, Soulsby B, Brewer W, Leeton L, Desmond P, Suckling J, Bullmore ET, McGuire PK, Pantelis C.** 2002. Increased duration of illness is associated with reduced Volume in right medial temporal/ anterior cingulate grey matter in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 57(1): 43-49

**Vita A, Dieci M, Giobbio GM, Caputo A, Ghiringhelli L, Comazzi M et al.** 1995. Language and thought disorder in Schizophrenia: Brain morphological correlates. *Schizophr Res*, 15: 243-251

**Wada JA, Clarke R, Hamm A.** 1975. Cerebral Hemmisppheric Asymmetry in Humans: Cortical Speech Zones in 100 Adult and 100 Infant Brains. *Arch Neurology*, 32: 239-246

**Waldeyer A, Mayet A.** 1993. Anatomie des Menschen 2. 16. Auflage. Berlin, New York: de Gruyter

**Weinberger DR.** 1987. implications of a normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psych, 44: 660-669

**Weinberger DR.** 1995. From neuropathology to neurodevelopment. Lancet, 346: 552-557

**Witelson SF, Pallie W.** 1973. Left Hemisphere Specialization for language in the Newbborn: Neuroanatomical evidence of Asymmetry. Brain, 96: 641-646

**Woodruff PWR, Wright IC, Bullmore ET, Brammer M, Howard RJ, Williams SCR, Shapleske J, Rossel S, David AS, McGuire PK, Murray RM.** 1997. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia. Am J Psychiatry, 145: 1676-1682

**Woodruff PW, Wright IC, Shuriquie N, Russouw H, Rushe T, Howard RJ et al.** 1997. Structural brain abnormalities in male schizophrenics reflects fronto-temporal dissociation. Psych Med, 27: 1257-1266

**Yeo RA, Hodde-Vargas J, Hendren RL et al.** 1997. Brain abnormalities in schizophrenia-spectrum children: implications for neurodevelopmental perspective. Psychiatry Res, 76: 1-13

**Zakzanis KK, Poulin P, Hansen KT, Jolic D.** 2000. Searching the schizophrenic brain for temporal lobe deficits: a systematic review and meta-analysis. Psych Med, 30: 491-504

**Zimbardo P.** 1995. Psychologie. Vol. 6. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.

**Zublin J.** 1972. Scientific models for the psychopathology in the 70's. Seminars in Psychiatry, 4: 283-296

**Zublin J, Spring B.** 1977. Vulnerability-A new view of schizophrenia. J Abnorm Psychol, 86(2): 103-126

## ANHANG

**Tabelle A. 1**

Relative Volumina des Temporallappen und des Gyrus temporalis superior der Patientengruppe in Prozent

Nr.	Geschlecht	TL li	TL re	GTS li	GTS re	TL re-li	GTS re-li
1	m	5,441	6,904	1,497	1,926	1,46	0,43
2	m	6,047	6,147	1,200	1,282	0,10	0,08
3	w	5,038	5,427	1,178	1,262	0,39	0,08
4	w	6,799	6,599	1,590	1,603	-0,20	0,01
5	m	5,907	6,999	1,721	1,966	1,09	0,24
6	m	5,048	5,539	1,376	1,805	0,49	0,43
7	w	5,718	5,481	1,311	1,430	-0,24	0,12
8	m	6,048	5,579	1,524	1,684	-0,47	0,16
9	w	4,823	5,190	1,273	1,284	0,37	0,01
10	m	5,904	6,087	1,269	1,683	0,18	0,41
11	m	6,494	6,430	1,687	1,542	-0,06	-0,15
12	m	6,301	4,947	1,507	1,778	-1,35	0,27
<b>Median</b>		<b>5,910</b>	<b>5,830</b>	<b>1,440</b>	<b>1,640</b>	<b>0,142</b>	<b>0,140</b>
<b>Q</b>		0,546	0,558	0,152	0,239	0,347	0,174

**Tabelle A. 2**

Relative Volumina des Temporallappen und des Gyrus temporalis superior der Risikogruppe in Prozent

Nr.	Geschlecht	TL li	TL re	GTS li	GTS re	TL re-li	GTS re-li
1	w	4,674	4,843	1,330	1,463	0,17	0,13
2	m	5,660	5,540	1,550	1,660	-0,12	0,11
3	w	5,473	5,658	1,301	1,469	0,19	0,17
4	m	4,746	5,086	1,245	2,082	0,34	0,84
5	w	4,097	5,256	1,239	1,649	1,16	0,41
6	w	4,052	4,851	1,279	1,715	0,80	0,44
7	w	5,250	5,630	1,430	1,790	0,38	0,36
8	w	5,333	5,275	1,386	1,723	-0,06	0,34
9	w	4,571	5,796	1,207	1,674	1,23	0,47
10	w	5,376	5,745	1,358	1,496	0,37	0,14
11	w	5,013	5,278	1,488	1,459	0,26	-0,03
12	w	4,186	4,799	1,273	1,527	0,61	0,25
13	w	5,325	5,710	1,448	1,812	0,38	0,36
14	m	6,012	5,763	1,712	1,884	-0,25	0,17
15	m	5,773	5,835	1,313	1,736	0,06	0,42
16	w	5,120	5,592	1,398	1,639	0,47	0,24
17	w	3,797	4,645	0,977	1,364	0,85	0,39
18	w	5,314	5,122	1,317	1,566	-0,19	0,25
19	m	5,610	6,011	1,156	1,808	0,40	0,65
20	m	4,782	5,587	1,243	1,710	0,80	0,47
21	w	4,773	4,954	1,230	1,419	0,18	0,19
22	m	5,626	6,102	1,446	1,546	0,48	0,10
23	m	5,407	5,690	1,308	1,325	0,28	0,02
24	w	5,449	5,691	1,347	1,438	0,24	0,09
25	m	5,420	5,402	1,335	1,833	-0,02	0,50
<b>Median</b>		<b>5,310</b>	<b>5,590</b>	<b>1,320</b>	<b>1,650</b>	<b>0,340</b>	<b>0,254</b>
<b>Q</b>		<b>0,376</b>	<b>0,312</b>	<b>0,085</b>	<b>0,149</b>	<b>0,215</b>	<b>0,147</b>

**Tabelle A. 3**

Relative Volumina des Temporallappen und des Gyrus temporalis superior der Kontrollgruppe in Prozent

Nr.	Geschlecht	TL li	TL re	GTS li	GTS re	TL re-li	GTS re-li
1	w	4,962	5,804	1,361	2,037	0,84	0,68
2	w	5,230	5,843	1,714	1,379	0,61	-0,34
3	w	4,630	4,870	1,200	1,350	0,24	0,15
4	w	5,940	5,475	1,858	1,760	-0,47	-0,10
5	m	6,699	7,542	1,535	1,696	0,84	0,16
6	w	4,708	5,210	1,274	1,438	0,50	0,16
7	m	4,829	5,076	1,376	1,516	0,25	0,14
8	w	5,812	5,946	1,243	1,545	0,13	0,30
9	w	3,795	4,291	1,087	1,278	0,50	0,19
10	w	5,688	5,245	1,419	1,440	-0,44	0,02
11	w	4,790	4,790	1,620	1,240	0,00	-0,38
12	m	5,512	5,660	1,410	1,331	0,15	-0,08
13	m	5,324	4,896	1,500	1,343	-0,43	-0,16
14	m	4,790	5,405	1,347	1,529	0,62	0,18
15	w	5,414	6,060	1,221	1,356	0,65	0,14
16	m	5,565	5,105	1,406	1,728	-0,46	0,32
17	w	4,666	4,937	1,047	1,038	0,27	-0,01
18	w	5,409	6,427	1,223	1,272	1,02	0,05
19	m	5,963	6,043	1,192	1,765	0,08	0,57
20	m	5,372	5,959	2,024	1,332	0,59	-0,69
21	w	5,552	5,224	1,443	1,731	-0,33	0,29
22	w	4,732	5,282	1,325	1,415	0,55	0,09
23	w	4,672	5,053	1,188	1,315	0,38	0,13
24	w	4,788	5,172	1,291	1,192	0,38	-0,10
25	w	4,947	4,771	1,224	1,358	-0,18	0,13
26	w	4,354	4,936	1,030	1,512	0,58	0,48
<b>Median</b>		<b>5,100</b>	<b>5,230</b>	<b>1,340</b>	<b>1,400</b>	<b>0,326</b>	<b>0,135</b>
<b>Q</b>		0,415	0,466	0,121	0,256	0,319	0,150

**LEBENS LAUF**

	Elisabeth Gries
01.03.1980	Bad Frankenhausen
09/1986-07/1991	POS Hans Beimler Göttingen
09/1991-07/1998	Geschwister Scholl Gymnasium Sondershausen
07/1998	Abitur
10/1998-10/2000	Studium der Medizin / Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
seit 10/2000	Studium der Medizin / Friedrich- Schiller-Universität Jena
voraussichtlich 11/2005	3. Staatsexamen / Medizin

Göttingen, den 15. September 2005

Elisabeth Gries



## DANKSAGUNG

Nun ist es an der Zeit mich bei den Menschen zu bedanken, die mich in den letzten drei Jahren bei der Erstellung und Fertigstellung meiner Doktorarbeit begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt dabei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. B. Blanz für die freundliche Überlassung des Themas sowie Frau Dr. S. Klemm für ihren fachlichen Rat und die umfassende Unterstützung und Betreuung.

Herrn M. Knopf und Herrn K. Dajani danke ich für die gute Zusammenarbeit und die gute Arbeitsatmosphäre bei der Datenerfassung im Fachbereich Informatik.

Dankbare Anerkennung gilt Frau Dipl. Inf. G. Schroer und Herrn Fenk für das Lösen der großen und kleinen EDV- Probleme.

Danken möchte ich auch allen Freunden und Bekannten, die für Probleme immer ein offenes Ohr hatten. Danke für den unentbehrlichen Gedankenaustausch.

Des Weiteren danke ich Frau C. Hemmelmann und Herrn Dr. R. Vollandt vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der FSU Jena für die statistische Beratung und Unterstützung. In diesem Zusammenhang sei auch Dipl. Wirtsch.-Ing. K. Körper gedankt, der mir bei statistischen Fragen immer hilfreich zur Seite stand.

Ein großes Dankeschön sei zu guter letzt meinen Eltern gesagt, ohne die eine so sorgenfreie Konzentration auf die Arbeit kaum möglich gewesen wäre. Danke für eure Ermunterung und euer Vertrauen.

**EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller- Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzen Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. B. Blanz, Frau Dr. S. Klemm,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Göppingen, den 15. September 2005

Elisabeth Gries